의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2024.11.20.</td><td>접수번호</td><td>20240184423, 20240184399</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">자료제출의약품</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">대원제약(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">엠파시타정10/100밀리그램(엠파글리플로진,시타글립틴)
엠파시타정25/100밀리그램(엠파글리플로진,시타글립틴)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">엠파글리플로진[redacted]
시타글립틴인산염수화물[redacted]
(민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>■ 제조 □ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">필름코팅정
엠파글리플로진10mg, 시타글립틴100mg
엠파글리플로진25mg, 시타글립틴100mg</td></tr>
<tr><td rowspan="7">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2025.06.12.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>제조원</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>의약품허가총괄과</td><td>허가담당자</td><td>이은희 주무관, 전보명 사무관, 김영주 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>약효동등성과

제품화지원팀

첨단의약품품질심사과

의약품안전평가과
의약품허가총괄과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 박인혜 심사원, 김현아 주무관, 이은선 주무관, 안충열 연구관, 홍정희 과장
(임상통계) 정지원 심사원, 김문신 연구관, 김희성 과장
(기시) 허민회 심사원, 강나루 연구관, 고용석 과장
(RMP) 김보라 심사원, 박선임 사무관, 최희정 과장</td></tr>
</table>

			(특허관계) 김해진 심사원, 이인선 사무관, 김영주 과장
GMP* 평가부서	해당없음	GMP 담당자	해당없음

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

이 약은 엠파글리플로진과 시타글립틴의 병용투여가 적합한 성인 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.

○ 용법·용량

이 약의 권장되는 시작용량은 1일 1회 엠파글리플로진 10 mg/시타글립틴 100 mg이다. 엠파글리플로진 10 mg/시타글립틴 100 mg에 내약성이 있으면서 추가적인 혈당조절이 필요한 경우, 이 약 용량을 1일 1회 엠파글리플로진 25 mg/시타글립틴 100 mg으로 증량할 수 있다. 엠파글리플로진과 시타글립틴 병용요법에서 이 약으로 전환하는 환자는 기존 복용량으로 투여한다. 이 약은 식사와 관계없이 투여할 수 있다. 정제는 통째로 삼켜서 복용한다. 이 약의 복용을 잊었을 때에는 생각나는 즉시 복용한다. 하루에 두 배의 용량을 복용하지 않는다. 특수 집단 신장애환자 이 약의 유효성 및 안전성이 신기능에 따라 다르므로, 이 약 투여 전 및 투여 후 주기적으로 신장기능을 평가가하는 것이 권장된다. 경증의 신장애 환자[크레아티닌 청소율(CrCl) ≧ 60 mL/min 또는 추정 사구체 여과율(eGFR) ≧ 60 mL/min/1.73 m^2]에서는 이 약의 용량조절은 필요하지 않다. 크레아티닌 청소율(CrCl)이 45 ml/min 미만 또는 추정사구체여과율(eGFR) 45 ml/min/1.73m^2 미만인 경우에는 이 약을 투여하지 않는다. 간장애환자 경증 또는 중등도의 간장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 중증의 간장애 환자에 대하여 이 약의 사용은 권장되지 않는다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고 1) 과민반응 시판 후 시타글립틴을 투여한 환자에서 중증의 과민반응이 보고되었으며, 이 반응은 아나필락시스, 혈관부종 및 스티븐스-존슨증후군을 포함한 박리성 피부질환을 포함한다. 이것은 불특정 다수의 인구집단으로부터 자발적으로 보고되었기 때문에, 발생 빈도를 신뢰성 있게 예측하거나 약물 노출과의 인과관계를 확립하는 것은 일반적으로 가능하지 않다. 이 반응의 시작은 약물 치료 개시 후 첫 3개

월 이내에 발생하였으며, 첫 용량 이후에 보고된 것도 있다. 만약 과민반응이 의심되는 경우, 시타글립틴을 중단하고 발생의 다른 잠재적인 이유를 평가하고 다른 당뇨 치료요법을 실시한다 (2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 및 4. 이상반응, 2) 개개 주성분에 대한 추가 정보 (2) 시타글립틴 나. 시판 후 이상반응 항 참조).
2) 췌장염
시타글립틴을 투여한 환자에서 치명적/비치명적 출혈성 또는 괴사성 췌장염을 포함하는 급성 췌장염이 보고되었다 (4. 이상반응 참조). 시타글립틴 투여 시작 후 췌장염 증상이 나타나는지 주의깊게 관찰하여야 한다. 만약 췌장염이 의심될 경우 시타글립틴 및 다른 의심 가능성이 있는 약물의 투여를 중단해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약이나 이 약의 성분에 대하여 아나필락시스 또는 혈관부종과 같은 과민성이 알려진 환자 (1. 경고 항 참조)
2) 제1형 당뇨병 또는 당뇨성 케톤산증 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 신장애 환자
(1) 엠파글리플로진
신기능 모니터링
혈당 조절에 대한 엠파글리플로진의 유효성은 작용기전으로 인해 신기능에 의존적이다. 따라서 다음의 신기능 모니터링이 권장된다:
- 엠파글리플로진 투여를 시작 전 및 투여 이후 정기적으로(1년에 1회 이상)
- 신기능을 감소시킬 수 있는 병용 의약품의 투여 전

혈당조절 개선 목적으로 추정 사구체 여과율(eGFR)이 45 ml/min/1.73m2 미만인 환자에게 엠파글리플로진은 권장되지 않는다.
말기 신장병(ESRD) 또는 투석 중인 환자에서는 엠파글리플로진의 유효성이 기대되지 않으므로 엠파글리플로진을 사용하지 않는다.

(2) 시타글립틴
시타글립틴은 신장으로 배설된다. 정상 신기능을 가진 환자에서와 유사한 혈중농도에 도달하기 위해서 사구체여과율[eGFR] < 45 mL/min/1.73 m2을 가진 환자 및 혈액투석 또는 복막투석을 요하는 말기신장애(ESRD)환자에서는 저용량이 권장된다.

4. 이상반응

1) 엠파글리플로진/시타글립틴/메트포르민 병용요법
메트포르민 및 시타글립틴 병용요법으로 혈당이 적절히 조절되지 않는 당뇨병 환자를 대상으로 엠파글리플로진 25mg, 10mg 또는 그 위약을 24주간 1일 1회 병용 투여한 위약대조시험에서 임상시험용의 약품을 1회 이상 투여한 230명에서 발현빈도가 1% 이상 흔하게 보고된 약물이상반응은 표 1과 같다.
표 1. 메트포르민과 시타글립틴 병용요법으로 혈당 조절이 불충분한 제2형 당뇨병 환자를 대상으로

엠파글리플로진을 추가 병용투여한 임상시험의 주시험기간 24주간 보고된 약물이상반응

기관계	이상반응	메트포르민+시타글립틴		
		엠파글리플로진 10mg N=77명(%)	엠파글리플로진 25mg N=76명(%)	위약 N=77명(%)
각종 위장관 장애	소화불량	1(1.30)	1(1.32)	1(1.30)
	복통	1(1.30)	-	-
대사 및 영양 장애	고혈당증	-	-	3(3.90)
	적절히 조절되지 않는 당뇨병	-	-	1(1.30)
생식계 및 유방장애	생식기 소양증	-	1(1.32)	1(1.30)
	외음질 소양증	-	1(1.32)	-
감염 및 기생충 감염	질 감염	2(2.60)	-	-
임상 검사	체중 감소	2(2.60)	-	-
전신 장애 및 투여 부위 병태	갈증	1(1.30)	-	-
피부 및 피하 조직 장애	발진	1(1.30)	-	-

이 연구의 연장연구 참여에 동의하고 임상시험용의약품을 1회 이상 투여한 184명에 대해 연장연구기간(24주~52주) 중 보고된 약물이상반응은 표2와 같다.

표 2. 메트포르민과 시타글립틴 병용투여에 엠파글리플로진을 추가 병용투여한 임상시험에서 연장기간(24주~52주) 동안 보고된 약물이상 반응

기관계	이상반응	메트포르민+시타글립틴			
		엠파글리플로진 10mg N=63명(%)	엠파글리플로진 25mg N=62명(%)	위약→엠파글리플로진 10mg 전환 N=29명(%)	위약→엠파글리플로진 25mg 전환 N=30명(%)
각종 위장관 장애	소화불량	-	-	-	1(3.33)

2) 개개 주성분에 대한 추가 정보

본 항에 기재된 정보는 엠파글리플로진 및 시타글립틴 개개의 성분에 대한 임상시험 및 시판 후 경험에서 수집된 것을 근거로 한 것이다.

(1) 엠파글리플로진

① 안전성 프로파일의 요약

- 제2형 당뇨병

제2형 당뇨병 환자 15,582명을 대상으로 엠파글리플로진의 안전성이 평가되었다. 엠파글리플로진을 단독요법 또는 메트포르민, 설포닐우레아, 피오글리타존, DPP-4 저해제 또는 인슐린과의 병용요법으로 엠파글리플로진을 투여한 환자는 10,004명이었다. EMPA-REG OUTCOME® 임상연구에 심혈관계 고위험군 환자 7,020명이 엠파글리플로진 10 mg/일(n=2,345명), 엠파글리플로진 25 mg/일(n=2,342) 또는 위약 (n=2,333)을 최대 4.5년동안 투여받았다. 이 연구에서 엠파글리플로진의 전반적인 안전성 프로파일은 이미 알려진 안전성 프로파일과 유사하였다.

18주 및 24주간 진행된 6개의 위약대조 임상시험에 참여한 3,534명의 환자 중 위약을 복용한 환자는 1,183명이고 엠파글리플로진 10 mg을 투여받은 환자는 1,185명, 엠파글리플로진 25 mg을 투여받은 환자는 1,166명이었다. 전반적인 이상반응 발생률은 엠파글리플로진군과 위약군이 유사하였다. 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 설포닐우레아 또는 인슐린과 병용했을 때 저혈당이었다. (③ 특정 이상

반응에 대한 설명 항 참조).

- 만성 심부전

EMPEROR 심부전 연구에서 좌심실 수축기능이 저하된 만성 심부전 환자 3,726명 및 좌심실 수축기능이 보존된 만성 심부전환자 5,985명이 엠파글리플로진 10 mg 또는 위약을 투여 받았다. 약 절반의 환자들은 제2형 당뇨병을 가지고 있었다.

EMPEROR-Reduced 및 EMPEROR-Preserved 통합연구에서 가장 빈번하게 발생한 이상반응은 체액량 감소였다(엠파글리플로진 10mg: 11.4%, 위약: 9.7%).

- 만성 신장병

EMPA-KIDNEY 연구는 엠파글리플로진 10 mg 또는 위약을 투여 받은 만성 신장병 환자 6,609명을 포함하였다. 약 44%의 환자들이 제2형 당뇨병을 가지고 있었다. EMPA-KIDNEY 연구에서 가장 빈번하게 발생한 이상사례는 통풍(엠파글리플로진 10 mg: 7.0%, 위약: 8.0%) 및 급성 신 손상(엠파글리플로진 10 mg: 2.8%, 위약: 3.5%)이었으며, 위약군에서 더 빈번하게 보고되었다.

엠파글리플로진의 전반적인 안전성 프로파일은 연구된 효능・효과 전반에 걸쳐 일관되게 나타났다.

② 이상반응 목록

위약 대조 시험에서 엠파글리플로진을 투여한 환자에게서 보고된 이상반응을 기관계(SOC) 및 MedDRA 용어로 분류하여 표 3에 나타내었다.

이상반응은 절대 빈도에 따라 나열하였으며, 빈도는 다음과 같이 정의되었다 : 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100 ~ <1/10), 흔하지 않게(≥1/1,000 ~ <1/100), 드물게(≥1/10,000 ~ <1/1,000), 매우 드물게(<1/10,000), 빈도 불명(이용 가능한 자료를 통해 평가할 수 없음).

표 3. 위약 대조 시험 및 시판 후 경험에서 보고된 이상반응

기관계	매우 흔하게	흔하게	흔하지 않게	드물게	매우 드물게
감염 및 기생충 감염		질모닐리아증, 외음부 질염, 귀두염 및 기타 생식기 감염[a] 요로 감염[a](신우신염 및 요로성패혈증 포함)		회음부 괴저(fournier's gangrene)	
대사 및 영양계	저혈당(설포닐우레아 또는 인슐린과 병용 시)[a]			케톤산증	
소화기계		변비			
피부 및 피하조직계		가려움증(일반적인), 발진	두드러기, 혈관부종		
혈관계	체액량 감소[a]				
신장 및 비뇨기계		배뇨 증가a	배뇨 곤란		간질성 신세뇨 관염
전신 및 투여 부위 이상		갈증			
진단검사		혈청 지질 증가	혈중 크레아티닌 증가[a], 사구체여과율 감소[a], 헤마토크리트 증가		

a 추가 정보는 아래 해당하는 단락 참고

③ 특정 이상반응에 대한 설명

- 저혈당

저혈당의 발생빈도는 각 임상시험에 사용된 기저 요법에 따라 좌우되었다. 엠파글리플로진을 단독요법 또는 추가 병용요법(메트포르민, 피오글리타존±메트포르민, 리나글립틴+메트포르민)으로 투여하였을 때 저혈당 발생 빈도는 엠파글리플로진군과 위약군에서 유사하였다. 엠파글리플로진을 메트포

르민+설포닐우레아 또는 인슐린±메트포르민±설포닐우레아와 병용하였을 때 위약군에 비해 엠파글리플로진군에서 저혈당의 발생 빈도가 높았다 (표 4. 참조).
EMPEROR 심부전 연구에서 설포닐우레아 또는 인슐린에 병용하였을 때 저혈당의 발생빈도는 유사하게 나타났다 (엠파글리플로진 10mg : 6.5%, 위약 : 6.7%).
주요한 저혈당 (처치가 필요한 사건)
엠파글리플로진을 단독요법 또는 추가 병용요법(메트포르민±설포닐우레아, 피오글리타존±메트포르민, 리나글립틴+메트포르민)으로 투여하였을 때 주요한 저혈당의 발생 빈도는 위약에 비해 엠파글리플로진에서 높지 않았다. 엠파글리플로진을 인슐린±메트포르민±설포닐우레아와 병용하였을 때 위약군에 비해 엠파글리플로진군에서 주요한 저혈당의 발생 빈도가 높았다.
EMPEROR 심부전 연구에서 주요한 저혈당은 당뇨환자에게 설포닐우레아 또는 인슐린과 병용하였을 때 엠파글리플로진군과 위약군에서 유사한 빈도로 나타났다(엠파글리플로진 10mg : 2.2%, 위약 : 1.9%).
표 4. 각 임상시험 및 효능효과 별로 확인된 저혈당의 발생 빈도 (1245.19, 1245.20, 1245.23(met), 1245.23(met+SU), 1245.33.1245.49, 1275.9(lina+met), 1245.25 - TS1)

투여군	위약	엠파글리플로진 10 mg	엠파글리플로진 25 mg
단독투여 (1245.20) (24주)			
N	229	224	223
저혈당(%)	0.4%	0.4%	0.4%
주요한 저혈당(%)	0%	0%	0%
메트포르민 병용(1245.23 (met)) (24주)			
N	206	217	214
저혈당(%)	0.5%	1.8%	1.4%
주요한 저혈당(%)	0%	0%	0%
메트포르민 + 설포닐우레아 병용 (1245.23 (met + SU)) (24주)			
N	225	224	217
저혈당(%)	8.4%	16.1%	11.5%
주요한 저혈당(%)	0%	0%	0%
피오글리타존 +/- 메트포르민 병용 (1245.19) (24주)			
N	165	165	168
저혈당(%)	1.8%	1.2%	2.4%
주요한 저혈당(%)	0%	0%	0%
기저 인슐린 (+/-메트포르민+/-설포닐우레아) 병용(1245.33) (18 weeks[2] / 78 weeks)			
N	170	169	155
저혈당(%)	20.6%/ 35.3%	19.5%/ 36.1%	28.4%/ 36.1%
주요한 저혈당(%)	0%/ 0%	0%/ 0%	1.3%/ 1.3%
MDI 인슐린 +/- 메트포르민 병용 (1245.49) (18주 / 52주)			
N	188	186	189
저혈당(%)	37.2%/ 58.0%	39.8%/ 51.1%	41.3%/ 57.7%
주요한 저혈당(%)	0.5%/ 1.6%	0.5%/ 1.6%	0.5%/ 0.5%
메트포르민 + 리나글립틴 병용(1275.9) (24주)[3]			
N	110	112	110
저혈당(%)	0.9%	0.0%	2.7%
주요한 저혈당(%)	0%	0%	0.9%
EMPA-REG OUTCOME 임상연구 (1245.25)			
N	2333	2345	2342
저혈당(%)	27.9%	28%	27.6%

주요한 저혈당(%)	1.5%	1.4%	1.3%

확인된 저혈당 :혈당 ≤ 70 ml/dL 또는 처치가 필요함
주요한 저혈당 : 처치가 필요한 저혈당
[1] 1회 이상 임상시험약을 투여받은 환자 수
[2] 인슐린 기저요법 용량은 초기 18주 동안 안정화되었다.
[3] 메트포르민 기저요법에 엠파글리플로진+리나글립틴 5 mg 고정용량 복합제가 투여되었다.

- 질모닐리아증, 외음부질염, 귀두염 및 기타 생식기 감염

질모닐리아증, 외음부질염, 귀두염 및 기타 생식기 감염은 위약과 비교하여 엠파글리플로진에서 빈번하게 보고되었다 (엠파글리플로진 10 mg 4.0%, 엠파글리플로진 25 mg 3.9%, 위약 1.0%). 여성에서는 위약에 비해 엠파글리플로진에서 빈번하게 보고된 반면, 남성에서는 그 차이가 크지 않았다. 생식기 감염은 경증 내지 중등도이었다.

EMPEROR 심부전 연구에서 이러한 감염들에 대한 발생빈도는 위약과 비교하여 엠파글리플로진으로 치료했을 때 당뇨병이 없는 환자(엠파글리플로진 10mg : 1.7%, 위약 : 0.7%)에서보다 당뇨병이 있는 환자(엠파글리플로진 10mg : 2.3%, 위약 : 0.8%)에서 더 두드러지게 나타났다.

- 배뇨 증가

배뇨 증가(빈뇨, 다뇨, 또는 야간뇨 포함)가 위약에 비해서 엠파글리플로진에서 빈번하게 보고되었다 (엠파글리플로진 10 mg 3.5%, 엠파글리플로진 25 mg 3.3%, 위약 1.4%). 배뇨 증가의 정도는 대부분 경증 내지 중등도이었다. 야간뇨의 빈도는 엠파글리플로진군과 위약군에서 유사하였다 (< 1%).

EMPEROR 심부전 연구에서 배뇨 증가의 발생빈도는 엠파글리플로진군과 위약군에서 유사하였다(엠파글리플로진 10mg : 0.9%, 위약 : 0.5%).

- 요로감염

요로감염의 발생빈도는 전반적으로 엠파글리플로진 25 mg군과 위약군에서 유사하였고, 엠파글리플로진 10 mg군에서 높았다 (엠파글리플로진 10 mg 8.8%, 엠파글리플로진 25 mg 7.0%, 위약 7.2%). 위약과 유사하게 엠파글리플로진에서도 만성 또는 재발성 요로감염의 과거 병력이 있는 환자에서 요로감염이 빈번하게 보고되었다. 요로 감염의 정도(경증, 중등도, 중증)는 엠파글리플로진군과 위약군에서 유사하였다. 요로 감염은 여성에서는 위약군에 비해 엠파글리플로진군에서 빈번하게 보고되었다; 남성에서는 차이가 없었다.

- 체액량 손실

체액량 손실(활동시)혈압감소, 수축기혈압감소, 탈수, 저혈압, 혈액량감소, 기립성저혈압, 또는 실신 포함)의 발생빈도는 전반적으로 엠파글리플로진군과 위약군에서 유사하였다 (엠파글리플로진 10 mg 0.6%, 엠파글리플로진 25 mg 0.4%, 위약 0.3%). 체액량 손실 이벤트의 빈도는 75세 이상의 환자에서 위약군에 비해 엠파글리플로진군에서 높았다 (엠파글리플로진 10 mg 2.3%, 엠파글리플로진 25 mg 4.3%, 위약 2.1%).

- 혈중 크레아티닌 증가 및 사구체 여과율 감소

혈중 크레아티닌 증가 및 사구체 여과율 감소의 전반적인 발생빈도는 엠파글리플로진군 및 위약군에서 유사하였다 (혈중 크레아티닌 증가: 엠파글리플로진 10 mg 0.6%, 엠파글리플로진 25 mg 0.1%, 위약 0.5%; 사구체 여과율 감소: 엠파글리플로진 10 mg 0.1%, 엠파글리플로진 25 mg 0%, 위약 0.3%).

이러한 변화는 치료가 지속되는 동안 일시적이거나 엠파글리플로진 투여가 중단된 이후 대체로 가역적이었다.

④ 시판 후 조사

다음은 엠파글리플로진의 시판 후 추가로 확인된 약물이상반응이다. 이 약물이상반응은 불특성 다수의 인구집단에서 자발적으로 보고된 것으로서, 발생빈도를 신뢰성 있게 예측하는 것은 가능하지 않다.

- 케톤산증(당뇨성 케톤산증 포함)
- 요로성패혈증 및 신우신염
- 발진
- 두드러기
- 혈관부종
- 회음부 괴저

⑤ 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,231명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 13.93%(450/3,231명, 총 606건)로 보고되었다. 이 중 인과관계와 상관 없는 중대한 이상사례 및 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

발현 빈도	기관계 명	인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 1.70%(55/3,231명, 67건)	인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 0.15%(5/3,231명, 5건)
드물게 (0.01~0.1%미만)	각종 위장관 장애	설사, 오심, 위궤양, 결장염, 구토, 허혈성 결장염, 대장 출혈	
	감염 및 기생충 감염	연조직염, 충수 농양, 충수염, 수막염, 만성 중이염, 편도 주위 농양, 폐렴, 폐결핵, 급성 신우신염, 패혈증, 피하 농양, 난관-난소 농양, 전정 신경염	급성 신우신염
	각종 신경계 장애	두통, 뇌경색, 두개 내 동맥류	
	전신 장애 및 투여 부위 병태	발열, 혈관 스텐트 협착, 혈관 스텐트 혈전증	
	임상 검사	알라닌 아미노 전이 효소 증가, 아스파르트산 아미노산 전이 효소 증가	
	신장 및 요로 장애	요관 결석증, 급성 신 손상	요관 결석증
	생식계 및 유방 장애	자궁 경부 염증	자궁 경부 염증
	대사 및 영양 장애	고혈당증, 당뇨병, 저나트륨 혈증	고혈당증, 저나트륨 혈증
	피부 및 피하 조직 장애	당뇨성 발	
	근골격 및 결합 조직 장애	등허리 통증	
	각종 눈 장애	녹내장, 병적 근시, 망막 박리, 망막 정맥 폐색, 열공 망막 박리	
	손상. 중독 및 시술 합병증	사지 손상, 도로 교통사고, 비장 손상, 흉골 골절	
	각종 심장 장애	협심증, 프린츠메탈 협심증, 관상동맥 질환	
	각종 혈관 장애	심부 정맥 혈전증	
	양성, 악성 및 상세 불명의 신생물(낭종 및 용종 포함)	바터 팽대부의 양성 신생물, 양성 난소 종양, 방광암, 위암, 췌장 암종, 직장암, 갑상선암, 자궁 평활근종	
	간담도 장애	급성 담낭염, 자가 면역성 간염, 담석증	
흔하지 않게 (0.1~1% 미만)	각종 심장 장애	불안정 협심증	

또한, 인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 다음의 표에 나열하였다.

발현 빈도	기관계 명	인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례 11.54%(373/3,231명, 506건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 3.28%(106/3,231명, 126건)
드물게 (0.01~0.1%미만)	각종 위장관 장애	상복부통증, 충치, 위 궤양, 미란성 위염, 복부 불편감, 결장염, 입 건조, 위 식도 역류 질환, 구토,	설사, 소화 불량, 복통, 오심, 위염, 위장관 장애, 충치, 복부 불편감, 입 건조, 복부 팽

		복부 팽창, 항문 출혈, 만성 위염, 허혈성 결장염, 장염, 고창, 위 용종, 치은 부종, 혈변 배설, 치핵, 대장 출혈, 췌장 낭종, 직장 통증, 치통	창
	감염 및 기생충 감염	상기도 감염, 기관지염, 연조직염, 만성 부비동염, 위장염, 헬리코박터 감염, 치주염, 충수 농양, 충수염, 만성 편도염, 결막염, 인플루엔자, 후두염, 수막염, 만성 중이염, 손발톱 주위염, 편도 주위 농양, 폐렴, 폐결핵, 패혈증, 피하 농양, 완 백선, 치아 농양, 난관-난소 농양, 전정 신경염	비인두염, 상기도 감염, 치주염, 치아 농양
	각종 신경계 장애	체위성 어지러움, 감각 저하, 지각 이상, 기억 상실증, 경동맥 협착, 뇌경색, 당뇨 신경 병증, 얼굴 마비, 두 개 내 동맥류, 기억 이상, 신경통, 파킨슨증, 다발 신경병증, 감각 장애, 졸림, CNS 기원 현훈	두통, 체위성 어지러움, 얼굴 마비, 졸림
	전신 장애 및 투여 부위 병태	피로, 말초 부종, 안면 부종, 말초 종창, 발열, 얼굴 종창, 오한, 이상한 느낌, 부종, 통증, 천자 부위 통증, 혈관 스텐트 협착, 혈관 스텐트 혈전증	흉통, 피로, 말초 종창, 얼굴 종창, 부종
	임상 검사	알라닌 아미노 전이 효소 증가, 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가, 체중 증가, 심전도 이상, 헤모글로빈 감소, 헤모글로빈 증가, 헬리코박터 시험 양성, 소변 적혈구 양성	체중 증가, 심전도 이상, 헤모글로빈 감소
	신장 및 요로 장애	요관 결석증, 급성 신 손상, 만성 신장병, 혈뇨, 과다 긴장 방광, 신장 종괴, 소변 정체, 요로 통증, 소변 이상	요관 결석증, 혈뇨, 신장 종괴, 소변 정체, 소변 이상
	생식계 및 유방 장애	양성 전립선 과형성, 발기 기능 장애, 위축성 외음질염, 자궁 경부 이형성, 자궁 경부 염증, 음낭 통증, 성 기능 장애, 질 분비물	양성 전립성 과형성, 발기 기능 장애, 위축성 외음질염, 자궁 경부 염증, 질 분비물
	대사 및 영양 장애	저혈당증, 식욕 감소, 비만, 다음증, 당뇨병, 고지혈증, 저나트륨혈증, 비타민D 결핍	저혈당증, 고혈당증, 식욕 감소, 다음증, 저나트륨 혈증
	피부 및 피하 조직 장애	진피 낭종, 지루성 피부염, 아토피 피부염, 당뇨성 발, 원형 습진, 땀띠, 피지선 과형성	
	근골격 및 결합 조직 장애	요추 척추관 협착, 근육통, 사지 통증, 근골격성 흉부 통증, 관절통, 경추 협착, 섬유 근육통, 옆구리 통증, 골절 통증, 근육 쇠약, 근골격 통증, 골관절염, 골다공증, 회전 근개 증후군	등허리 통증, 사지 통증, 근골격성 흉부 통증
	각종 눈 장애	난시, 백내장, 알레르기 결막염, 시야 흐림, 각막 미란, 녹내장, 황반 섬유화, 안 불편감, 안 충혈, 병적 근시, 망막 박리, 망막 결정체, 망막 정맥 폐색, 열공 망막 박리, 눈꺼풀의 종창, 시각 장애, 유리체 부유물, 유리체 출혈	

	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	비출혈, 천식, 노작성 호흡 곤란, 습성 기침, 알레르기성 비염, 가래 잔류	기침, 비출혈, 알레르기성 비염
	손상. 중독 및 시술 합병증	사지 손상, 피부 열상, 타박상, 늑골 골절, 뇌진탕, 각막 찰과상, 낙상, 손 골절, 장경 인대 증후군, 개방형 안구 손상, 골반 골절, 도로 교통사고, 비장 손상, 흉골 골절	피부 열상, 늑골 골절, 장경 인대 증후군
	각종 심장 장애	협심증, 두근거림, 프린츠메탈 협심증, 관상 동맥 질환, 빈맥	
	각종 혈관 장애	동맥 경화증, 심부 정맥 혈전증, 당뇨성 혈관 장애, 말초 동맥 폐색성 질환	
	양성, 악성 및 상세 불명의 신생물(낭종 및 용종 포함)	바터 팽대부의 양성 신생물, 양성 난소 종양, 방광암, 진주종, 위암, 평활근종, 췌장 암종, 직장암, 갑상선암, 자궁 평활근종	
	각종 정신 장애	불안, 우울증, 수면장애	불안
	간담도 장애	급성 담낭염, 자가 면역성간염, 담석증, 간염	
	귀 및 미로 장애	이통, 체위성 현훈, 현훈	이통, 체위성 현훈
	혈액 및 림프계 장애	빈혈, 림프절 병증	빈혈, 림프절 병증
	각종 내분비 장애	갑상선 저하증, 갑상선 종괴	
흔하지 않게 (0.1~1% 미만)	각종 위장관 장애	변비, 설사, 소화 불량, 복통, 오심, 위염, 위장관 장애	변비
	감염 및 기생충 감염	비인두염, 대상 포진	
	각종 신경계 장애	어지러움, 두통	어지러움
	전신 장애 및 투여 부위 병태	흉부 불편감, 흉통, 무력증	
	임상 검사	체중 감소	체중 감소
	생식계 및 유방 장애	외음질 소양증, 생식기 소양증	외음질 소양증, 생식기 소양증
	대사 및 영양 장애	이상 지질 혈증, 고혈당증	
	근골격 및 결합 조직 장애	등허리 통증	
	각종 눈 장애	당뇨성 망막 병증, 눈 건조	
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	기침, 호흡 곤란	
	각종 심장 장애	불안정 협심증	
	각종 혈관 장애	고혈압	
	각종 정신 장애	불면	

(2) 시타글립틴

① 임상시험

임상시험은 광범위하고 다양한 조건 하에서 실시되므로 임상시험에서 관찰된 이상반응 발생률은 다른 약물의 임상시험에서의 비율과 직접적으로 비교될 수 없으며, 실제 사용환경 하에서 관찰된 비율을 반영할 수 없다.

시타글립틴의 임상시험에서 시타글립틴을 단독요법 또는 병용요법(메트포르민 또는 피오글리타존 또는 로시글리타존 및 메트포르민)으로 투여한 경우 이상반응 및 저혈당의 발생빈도는 위약에서 보고된 것과 전반적으로 유사하였다. 이상반응에 의해 치료를 중단한 경우도 위약군과 유사하였다.

글리메피리드 또는 글리메피리드 및 메트포르민 병용요법시 시타글립틴 투여군의 이상반응 발생빈도가 위약군보다 높았다 (표 5). 이는 시타글립틴 투여군에서 저혈당 발생빈도가 높았던 것에 일부 기인한다. 이상반응에 의한 치료중단은 위약군과 유사하였다.

18주 및 24주간 진행된 2건의 위약대조 단독요법 연구에 매일 시타글립틴 100 mg 및 200 mg, 위약을 투여한 군이 포함되었다. 5건의 위약대조 추가 병용요법 연구는 각각 메트포르민, 피오글리타존, 로시글리타존 및 메트포르민, 글리메피리드 (±메트포르민), 또는 인슐린 (±메트포르민) 의 안정된 용량에 시타글립틴 100 mg 또는 위약을 매일 병용투여하였다.

이 임상시험들에서 저혈당을 제외하고 인과관계 평가와 관계없이 시타글립틴 100 mg을 18주간 매일 복용한 환자 중 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은 표 5와 같다. 저혈당의 발생빈도는 표 7과 같다.

표 5. 시타글립틴 단독요법 또는 병용요법(피오글리타존, 또는 로시글리타존 및 메트포르민, 또는 글리메피리드 (±메트포르민))과의 위약대조 임상시험: 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 저혈당을 제외한 이상반응†

이상반응	환자수 (%)	
단독요법 (18 또는 24주)	시타글립틴 100 mg (443명)	위약 (363명)
비인두염	23 (5.2)	12 (3.3)
피오글리타존과의 병용요법 (24주)	시타글립틴 100 mg + 피오글리타존 (175명)	위약 + 피오글리타존 (178명)
상기도감염	11 (6.3)	6 (3.4)
두통	9 (5.1)	7 (3.9)
로시글리타존 및 메트포르민과의 병용요법 (18주)	시타글립틴 100 mg + 로시글리타존 + 메트포르민 (181명)	위약 + 로시글리타존 + 메트포르민 (97명)
상기도감염	10 (5.5)	5 (5.2)
비인두염	11 (6.1)	4 (4.1)
글리메피리드 (±메트포르민)와의 병용요법 (24주)	시타글립틴 100 mg + 글리메피리드 (± 메트포르민) (222명)	위약 + 글리메피리드 (± 메트포르민) (219명)
비인두염	14 (6.3)	10 (4.6)
두통	13 (5.9)	5 (2.3)

† ITT (Intent-to treat) 피험자군

24주간 시타글립틴과 메트포르민을 추가 병용투여한 환자에서 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은 없었다.

24주간 시타글립틴과 안정된 용량의 인슐린 (±메트포르민)을 추가 병용투여한 환자에서 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 저혈당을 제외한 이상반응은 없었다 (저혈당은 표 7 참조). 또 다른 24주간 인슐린 강화 기간 (±메트포르민) 동안 시타글립틴을 추가 병용투여한 환자에서 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은 설사였다.(시타글립틴 5.2%; 위약 3.3%)

54주간 시타글립틴과 로시글리타존 및 메트포르민을 추가 병용투여한 환자에서 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은: 상기도감염 (시타글립틴 15.5%, 위약 6.2%), 비인두염 (11.0%, 9.3%), 말초부종 (8.3%, 5.2%) 및 두통 (5.5%, 4.1%) 였다.

2개의 단독요법 임상시험, 메트포르민 추가 병용요법 임상시험 및 피오글리타존 추가 병용요법 임상시험의 종합분석 결과, 시타글립틴을 투여한 환자에서 특정 위장관 이상반응의 발생은 다음과 같다: 복통(시타글립틴 100 mg 2.3%, 위약 2.1%), 구역(시타글립틴 100 mg 1.4%, 위약 0.6%), 설사(시타글립틴 100 mg 3.0%, 위약 2.3%)

24주간 실시된 위약 대조 요인설계 임상시험(factorial trial)에서 시타글립틴과 메트포르민을 초기 병용투여 시 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되거나 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은 표 6과 같다.

표 6. 시타글립틴과 메트포르민의 초기병용요법: 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 시타글립틴 단독투여, 메트포르민 단독투여, 위약보다 빈번히 보고된 이상반응†

이상반응	환자수(%)			
	위약 (176명)	시타글립틴 100 mg 1일 1회 (179명)	메트포르민 500 또는 1000 mg	시타글립틴 50 mg 씩 1일 2회 +

			1일 2회‡(364명)	메트포르민 500 또는 1000 mg씩 1일 2회‡(372명)
상기도감염	9 (5.1)	8 (4.5)	19 (5.2)	23 (6.2)
두통	5 (2.8)	2 (1.1)	14 (3.8)	22 (5.9)

† ITT (Intent to treat) 피험자군

‡ 메트포르민 저용량, 고용량을 투여한 환자의 통합자료

시타글립틴의 투여로 활력징후 또는 ECG(QTc 간격 포함)에서 임상적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았다.

췌장염

시타글립틴 100 mg/일 군(N=5429) 또는 이에 상응하는 대조군(활성대조약 또는 위약)(N=4817)에 무작위 배정된 10,246명 환자에 대한 19개 이중맹검 임상시험의 결과를 취합 분석하였을 때, 각 군에서의 급성 췌장염의 발생률은 100 환자-년수(patient-years)당 0.1이었다 (시타글립틴 군에서는 4708 환자-년수 중 4명의 환자에서, 대조군에서는 3942 환자-년수 중 4명의 환자에서 보고됨). TECOS 심혈관계 안전성 임상시험에서, 급성 췌장염의 발생률은 시타글립틴 군에서 100 환자-년수(patient-years)당 0.11(23/7,332명, 25건), 위약 군에서 100 환자-년수(patient-years)당 0.06(12/7,339명, 17건)으로 보고되었다. (1. 경고, 2) 췌장염 항, TECOS 심혈관계 안전성 임상시험 항 참조)

TECOS 심혈관계 안전성 임상시험 (TECOS: Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin)

시타글립틴의 심혈관계 안전성 임상시험의 ITT(Intent-to-treat)군에 시타글립틴을 매일 100 mg (또는 기저상태에서 eGFR ≥ 30 및 < 50 mL/min/1.73m2인 경우 매일 50 mg)를 투여받은 환자 7,332명과 위약을 투여받은 환자 7,339명이 포함되었다. 이 임상시험에서 시타글립틴 또는 위약은 당화혈색소(HbA1c) 및 심혈관계(CV) 위험 인자와 관련된 각국의 일반적인 치료에 추가로 투여했다. 시타글립틴 투여 시 주요한 심혈관계 질환이나 심부전으로 인한 입원 위험을 높이지 않았다(12. 전문가를 위한 정보항 참조). 보고된 중대한 이상반응의 발생빈도는 시타글립틴 투여군에서 12.7%, 위약 투여군에서 12.4%로 유사하였다.

중증의 저혈당의 발생빈도는 시타글립틴 투여군에서 2.2%(160명, 100 환자-년수(patient-years)당 0.78), 위약 투여군에서 1.9%(143명, 100 환자-년수(patient-years)당 0.70)로 보고되었다. 인슐린 및/또는 설포닐우레아를 투여 받은 환자들 중, 중증의 저혈당 발생빈도는 시타글립틴 투여군에서 2.7%(138/5,021명), 위약 투여군에서 2.5%(125/4,931명)였고, 인슐린 및/또는 설포닐우레아를 투여받지 않은 환자들 중, 중증의 저혈당 발생빈도는 시타글립틴 투여군에서 1.0%(22/2,311명), 위약 투여군에서 0.7%(18/2,408명)였다. 확진된 급성 췌장염의 발생빈도는 시타글립틴 투여군에서 0.3%, 위약 투여군에서 0.2%였다.

저혈당

모든 연구 (9개)에서 저혈당 이상반응은 모든 증상이 있었던 저혈당 보고에 근거하였다. 혈당측정이 꼭 수반되었던 것은 아니었으나 대부분의 저혈당 보고 (74%)는 혈당측정 시 70 mg/dL 이하였다. 시타글립틴을 설포닐우레아 또는 인슐린과 병용투여했을 때 하나 이상의 저혈당 이상반응을 나타낸 환자의 비율은 위약군보다 높았다 (표 7 참조).

표 7 시타글립틴을 글리메피리드 (±메트포르민) 또는 인슐린 (±메트포르민)과 추가 병용투여한 위약대조 임상시험: 인과관계 평가와 관계없이 보고된 저혈당의 발생률†

글리메피리드 또는 글리메피리드 및 메트포르민과의 병용요법 (24주)	시타글립틴 100 mg + 글리메피리드 (± 메트포르민) (222명)	위약 + 글리메피리드 (± 메트포르민) (219명)

총 발생수 (%)	27 (12.2)	4 (1.8)
비율(보고건/환자-년수)‡	0.59	0.24
중증의 저혈당 (%)§	0 (0.0)	0 (0.0)
안정된 용량의 인슐린 또는 안정된 용량의 인슐린 및 메트포르민과의 병용요법 (24주)	시타글립틴 100 mg + 안정된 용량의 인슐린 (± 메트포르민) (322명)	위약 + 안정된 용량의 인슐린 (± 메트포르민) (319명)
총 발생수 (%)	50 (15.5)	25 (7.8)
비율(보고건/환자-년수)‡	1.06	0.51
중증의 저혈당 (%)§	2 (0.6)	1 (0.3)
용량 조절 중인 인슐린 또는 용량 조절 중인 인슐린 및 메트포르민과의 병용요법 (24주)	시타글립틴 100 mg + 용량 조절 중인 인슐린 (± 메트포르민) (329명)	위약 + 용량 조절 중인 인슐린 (± 메트포르민) (329명)
총 발생수 (%)	83 (25.2)	121 (36.8)
비율(보고건/환자-년수)‡	1.7	3.6
중증의 저혈당 (%)§	10 (3.0)	13 (4.0)

† 저혈당 이상반응은 모든 증상이 있었던 저혈당 보고에 근거하였으며 혈당 측정이 반드시 수반되는 것은 아니었다; ITT (Intent to treat) 군

‡ 총 발생수에 근거함(한 사람이 여러 건을 보고할 수도 있음)

§ 중증의 저혈당은 의학적 처치를 필요로 하거나 의식이 저하된 수준이거나 의식을 잃거나 발작하는 경우로 정의되었다.

2개의 단독요법 임상시험, 메트포르민 추가 병용요법 임상시험 및 피오글리타존 추가 병용요법 임상시험의 종합분석 결과, 시타글립틴 100 mg을 투여한 환자에서 이상반응으로서의 저혈당의 발생빈도는 위약의 경우와 유사했다 (시타글립틴 100 mg 1.2%, 위약 0.9%).

시타글립틴과 로시글리타존 및 메트포르민 추가 병용요법 임상시험에서 저혈당의 18주까지 발생빈도는 시타글립틴 투여군에서 2.2%, 위약 투여군에서 0.0%였다. 54주까지 발생빈도는 각각 3.9%와 1.0%였다.

24주간 실시된 위약 대조 요인설계 임상시험(factorial trial)에서 시타글립틴과 메트포르민을 초기병용투여시 저혈당의 발생빈도는 위약군에서 0.6%, 시타글립틴 단독투여군에서 0.6%, 메트포르민 단독투여군에서 0.8%, 시타글립틴과 메트포르민 병용투여군에서 1.6%였다.

실험실적 검사

시타글립틴 100 mg을 투여한 군에서 실험실적 이상반응의 발생률은 8.2%이고, 위약을 투여받은 군에서는 9.8%이었다. 임상시험에서 호중구의 증가에 기인한 백혈구치의 약간의 증가(위약 투여시와 약 200 cells/μL 차이; 평균기준치 약 6600 cells/μL)가 관찰되었다. 이런 차이는 많은 연구에서 나타났으나 모든 연구에서 나타난 것은 아니며, 임상검사치의 변화가 임상적으로 관련이 있는 것으로는 여겨지지 않는다.

12주간의 연구에서 91명의 만성 신장애환자와 37명의 중등도의 신장애환자가 시타글립틴 50 mg으로 무작위 배정되었고 같은 정도의 신장애를 가진 14명의 환자는 위약으로 배정되었다. 혈청 크레아티닌의 평균(표준오차) 증가는 시타글립틴 투여군에서 0.12 mg/dL(0.04), 위약투여군에서 0.07 mg/dL(0.07)이었다. 위약과 비교 시 혈청크레아티닌 증가의 임상적 유의성은 알려지지 않았다.

국내임상시험결과

다국가, 이중맹검, 무작위배정, 위약대조, 병행군 연구로 530명의 아시아인에서 실시된 가교임상시험에서 시타글립틴의 안전성과 유효성이 평가되었으며, 이 중 한국인은 95명이었다. 한국인에서의 시타글립틴의 안전성 프로파일은 위약과 전반적으로 유사하였으며, 이전의 임상시험에서 보고된 결과와 유의한 차이를 나타내지 않았다.

② 시판 후 이상반응
다음은 시타글립틴의 시판 후 추가로 확인된 이상반응이다. 이 이상반응은 불특정 다수의 인구집단에서 자발적으로 보고된 것이기 때문에, 발생빈도를 신뢰성 있게 예측하거나 약물노출과의 인과관계를 확립하는 것은 일반적으로 가능하지 않다. 아나필락시스, 혈관부종, 발진, 두드러기, 피부혈관염 및 스티븐스-존슨 증후군을 포함한 박리성 피부질환을 포함하는 과민반응(1. 경고 항 참조), 간효소치 상승; 치명적/비치명적 출혈성 또는 괴사성 췌장염을 포함하는 급성 췌장염(1. 경고, 2) 췌장염 항 참조); 급성신부전(때로 투석을 요함)을 포함한 신기능 악화; 상기도감염; 비인두염; 변비; 구토; 두통; 중증 및 장애를 동반하는 관절통(5. 일반적 주의, 13) 중증 및 장애를 동반하는 관절통 항 참조); 수포성 유사천포창(5. 일반적 주의, 14) 수포성 유사천포창 항 참조); 근육통; 사지통; 등통증; 간질성 폐질환; 소양증; 혈소판감소증이다. 시판 후 사용 중에 스타틴 계열 약물과 복용 시 횡문근융해증이 보고되었다. (국내 실마리정보 분석・평가 결과)
③ 국내 시판 후 조사결과
- 국내에서 재심사를 위하여 6년동안 3,453명을 대상으로 실시한 사용성적조사결과 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 4.87%(168/3,453명)[232건]로 보고되었고, 이 중 시타글립틴과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 1.56%(54/3,453명) [64건]로 ‘저혈당’ 0.26%(9명/3,453명)[9건], ‘소화불량’, ‘어지러움’이 각 0.12% (4/3,453명)[4건], ‘ALT 증가’, ‘AST 증가’, ‘설사’, ‘구역’, ‘두통’이 각 0.09%(3/3,453명)[3건] 등으로 보고되었다.
중대한 유해사례는 인과관계와 상관없이 0.12% (4/3,453명)[5건]로 ‘폐렴’, ‘당뇨합병증’, ‘대사성산증’, ‘낙상’, ‘심장정지’가 각 0.03%(1/3,453명)[1건]로 나타났고, 이 중 중대한 약물유해반응은 ‘당뇨합병증’ 0.03% (1/3,453명)[1건]로 보고되었다.
예상하지 못한 유해사례는 인과관계와 상관없이 3.04%(105/3,453명)[137건]로 보고되었고, ‘소화불량’ 0.32%(11/3,453명)[12건], ‘어지러움’ 0.23%(8/3,453명)[8건], ‘혈중트리글리세라이드 증가’, ‘위염’이 각 0.17%(6/3,453명)[6건] 등이 보고되었고, 이 중 시타글립틴과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물 유해반응은 0.93%(32/3,453명) [35건]로 ‘소화불량’, ‘어지러움’이 각 0.12%(4/3,453명)[4건], ‘혈중트리글리세라이드 증가’, ‘저밀도지질단백증가’, ‘고혈당’이 각 0.06%(2/3,453명)[2건] 등의 순으로 보고되었다.
- 시타글립틴에 대한 국내 재심사 유해사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 유해사례 보고자료와 재심사 종료시점에서 통합 평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 의약품에 비해 시타글립틴에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유해사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 유해사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.
・ 위장관계 장애 : 소화불량, 위염
・ 대사 및 영양 질환 : 체중감소
・ 일반적 심혈관 질환 : 고혈
・ 대사 및 영양 질환 : 고나트륨혈증
・ 정신질환 : 발기부전

5 일반적 주의
당뇨병 환자들은 활력징후, 신체검사, 임상실험실적검사(혈액검사, 혈청생화학검사, 뇨검사), 안과검사 등을 정기적으로 검사하고, 면밀히 관찰해야 한다.
1) 케톤산증
시판 후 조사에서 엠파글리플로진을 포함한 SGLT2 저해제로 치료받은 당뇨병 환자에서 신속한 입원을 필요로 하는 중대한 생명을 위협하는 케톤산증 보고가 확인되었다. 엠파글리플로진으로 치료받은

환자에게서 케톤산증과 관련하여 치명적 사례가 보고된 바 있다. 엠파글리플로진은 제1형 당뇨병 치료에 허가되지 않았다.
케톤산증은 당뇨병이 없는 환자에서 발생할 가능성이 낮지만, 이러한 환자에서도 사례가 보고되었다. 혈당수치가 250 mg/dL 보다 낮더라도 엠파글리플로진과 관련된 케톤산증은 발생할 수 있으므로, 엠파글리플로진으로 치료한 환자에서 중증의 대사성 산증에 일치하는 징후와 증상이 관찰되는 경우 혈당 수치와 관계없이 케톤산증 검사를 실시해야 한다. 만약 케톤산증이 의심되는 경우, 엠파글리플로진의 치료를 중단하고 환자의 상태를 평가하고, 즉각적인 조치를 시작해야 한다. 케톤산증의 치료는 인슐린, 체액, 그리고 탄수화물 보충을 필요로 할 수 있다.
케톤산증의 증상과 징후는 탈수 및 중증의 대사성 산증과 일치하고 오심, 구토, 식욕감소, 복통, 권태, 호흡곤란 등을 포함한다. 일부 보고에서 케톤산증을 일으키기 쉬운 요인으로 인슐린 용량 감소, 급성 열성질환, 질병 또는 수술로 인한 칼로리 섭취 제한, 인슐린 결핍을 일으키는 췌장장애(예: 제1형 당뇨병, 췌장염 또는 췌장 수술 병력), 그리고 알코올 남용이 확인되었다.
엠파글리플로진의 투여를 시작하기 전 인슐린 분비 감소, 칼로리 제한, 알코올 남용을 포함한 케톤산증을 일으키기 쉬운 요인이 있는지 고려해야 한다. 엠파글리플로진으로 치료받는 환자에서 케톤산증이 발생하는지 모니터링하고, 케톤산증을 일으키기 쉬운 임상적 상황(예: 급성 질환 또는 수술로 인한 장기적인 단식)이 발생할 경우 엠파글리플로진의 투여를 일시적으로 중단하는 것을 고려한다. 케톤산증을 일으키기 쉬운 임상적 상황에서는, 엠파글리플로진의 치료를 일시적으로 중단한 경우에도 케톤에 대한 모니터링을 고려한다.
2) 간 손상
임상시험 중 엠파글리플로진에서 간손상이 보고되었다. 엠파글리플로진과 간손상 간의 인과관계는 확립되지 않았다.
3) 고령 환자
뇨 중 포도당 배설에 대한 엠파글리플로진의 영향은 체내 수분 상태에 영향을 줄 수 있는 삼투압성 이뇨와 연관되어 있다. 75세 이상 환자는 체액량 손실의 위험이 더 높을 수 있다. 위약에 비해 엠파글리플로진을 투여받은 환자에서 체액량 손실과 관련된 이상반응이 높게 발생하였다(4. 이상반응 항 참고).
4) 체액량 손실의 위험이 있는 환자
SGLT-2 저해제의 작용기전에 따라 포도당뇨에 동반되는 삼투압성 이뇨는 약간의 혈압강하를 유발할 수 있다. 따라서 알려진 심혈관계 질환자, 저혈압 기왕력이 있는 항고혈압 치료 중인 환자 또는 75세 이상의 환자와 같은 엠파글리플로진-유도 혈압강하의 위험이 있는 환자에게는 신중히 투여하여야 한다.
체액량 손실을 유발할 수 있는 상황(예를 들어, 위장관계 질병)에서 엠파글리플로진을 투여할 때에는 신체검사, 혈압측정, 헤마토크리트를 포함한 실험실적 검사 등을 통해 체액 상태 및 전해질을 주의깊게 관찰하는 것이 권장된다, 체액량 손실이 교정될 때까지 엠파글리플로진 투여를 일시적으로 중단하는 것이 고려되어야 한다.
5) 요로성패혈증과 신우신염
엠파글리플로진 및 다른 SGLT2 저해제를 사용한 환자에서 요로성패혈증과 신우신염을 포함하는 중대한 요로 감염이 보고된 바 있다. SGLT2 저해제 요법은 요로 감염의 위험을 증가시킨다. 필요한 경우 환자의 요로 감염 징후와 증상을 평가하여 신속히 치료한다.
6) 생식기 진균감염
엠파글리플로진은 생식기 진균감염의 위험을 증가시킨다. 생식기 진균감염 병력이 있는 환자들은 생식기 진균 감염이 더 발생하기 쉽다. 적절히 관찰하고 치료한다.
7) 엠파글리플로진과 같은 SGLT2 저해제들은 배뇨기능에 영향을 줄 수 있는 방광 기저질환이 있는

환자들에 대하여 이론적으로 뇨량 증가로 인하여 질병의 상태를 악화시킬 수 있다. 그러므로 엠파글리플로진과 같은 SGLT2 저해제들을 이와 같은 환자들에게 처방할 경우 주의가 요구된다.

8) 뇨 실험실적 평가

엠파글리플로진을 복용하는 환자들은 작용기전으로 인하여 뇨 중 포도당에 대한 검사에서 양성을 나타낼 것이다.

9) 운전 또는 기계조작에 대한 영향

엠파글리플로진은 운전 또는 기계조작 능력에 대해 경미한 영향을 준다. 환자들은 특히 엠파글리플로진을 설포닐우레아 또는 인슐린과 병용할 때 운전 또는 기계를 조작시 저혈당을 피하기 위해 주의하여야 한다.

10) 하지 절단

다른 SGLT2 저해제의 장기간 임상연구에서 하지 절단(주로 발가락) 사례의 증가가 관찰되었다. 이 사례가 계열 전체에 적용되는지는 확인되지 않았다. 모든 당뇨병 환자와 마찬가지로, 일상적인 예방적 발관리에 대하여 환자와 상담하는 것이 중요하다.

11) 회음부 괴저(푸니에 괴저)

SGLT2 저해제를 복용한 당뇨병 환자에서 드물기는 하나 신속한 수술적 중재를 필요로 하고, 생명을 위협하는 심각한 회음부 괴저가 보고되었다. 회음부 괴저는 남성과 여성 모두에서 보고되었으며 이로 인한 입원, 여러 차례의 수술 및 사망이 보고되었다.

엠파글리플로진을 투여받는 환자에서 발열 및 불편함과 함께 생식기 또는 회음부 주변의 통증, 짓무름, 홍반 또는 부종이 나타나는 경우 회음부 괴저 여부를 확인해야 한다. 회음부 괴저가 의심되는 경우, 즉시 광범위 항생제 치료를 시작하고 필요한 경우 외과적 절제술을 시행하여야 한다. 엠파글리플로진의 투여를 중단하고 혈당 수치를 면밀히 모니터링하면서 혈당조절을 위한 적절한 대체 치료를 시행하여야 한다.

12) 저혈당을 일으키는 것으로 알려진 약과의 병용투여: 다른 혈당저하제와의 병용투여가 전형적으로 그렇듯이, 시타글립틴과 인슐린 또는 설포닐우레아를 병용 투여 시 저혈당이 관찰되었다 (4. 이상반응 항 참조). 설포닐우레아 또는 인슐린에 의한 저혈당의 위험을 감소시키기 위해 설포닐우레아 또는 인슐린의 감량을 고려할 수 있다 (용법용량 항 참조).

13) 중증 및 장애를 동반하는 관절통

DPP-4 저해제를 복용한 환자의 시판후 조사에서 중증 및 장애를 동반하는 관절통이 보고되었다. 약물 투여 이후 증상의 발생시기는 1일 후부터 수년 후까지 다양하였다. 약물 투여 중지 시에 증상은 완화되었다. 일부 환자에서는 동일한 약 또는 다른 DPP-4 저해제를 다시 복용시에 증상의 재발이 나타났다. 중증 관절통의 원인으로 DPP-4 저해제를 고려하여 적절한 경우 투여를 중지한다.

14) 수포성 유사천포창

DPP-4 저해제를 복용한 환자의 시판 후 조사에서 입원을 필요로 하는 수포성 유사천포창이 보고되었다. 환자들은 일반적으로 DPP-4 저해제 투여중지 및 국소 또는 전신 면역억제제 치료로 회복되었다. 환자들에게 시타글립틴을 복용하는 동안 수포 또는 짓무름이 발생하면 즉시 의사에게 보고하도록 알려야 한다. 만약, 수포성 유사천포창이 의심되는 경우, 시타글립틴을 중단하고 진단 및 적절한 치료를 위해 피부과 전문의에게 의뢰해야 한다.

15) 메트포르민과 시타글립틴으로 혈당조절이 불충분한 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 엠파글리플로진을 추가 병용투여한 위약대조 임상 3상 시험 결과 고혈압, 이상지질혈증을 동반하는 환자에서 유효성이 감소하는 경향을 보였다. 해당 환자에서는 주기적인 혈당 모니터링이 필요할 수 있다.

6. 상호작용

1) 엠파글리플로진

(1) 약력학적 상호작용

① 이뇨제 : 엠파글리플로진은 티아지드와 루프계 이뇨제의 이뇨 효과를 증가시킬 수 있으며, 탈수 및 저혈압의 위험을 증가시킬 수 있다.

② 인슐린 및 인슐린 분비 촉진제 : 인슐린 및 설포닐우레아와 같은 인슐린 분비 촉진제는 저혈당을 일으킬 수 있다. 따라서, 엠파글리플로진과 병용시 저혈당의 위험을 줄이기 위해, 인슐린 또는 인슐린 분비 촉진제의 용량을 줄여야 할 수 있다.

③ 1,5-AG(anhydroglucitol) 시험: SGLT2 저해제를 복용하는 환자의 혈당조절을 평가하는 데에 1,5-AG 측정은 신뢰할 만 하지 않기 때문에, 1,5-AG 시험으로 혈당을 모니터링하는 것은 권장되지 않는다. 혈당 조절을 모니터링시 다른 방법을 사용한다.

(2) 약동학적 상호작용

① 다른 약물의 엠파글리플로진에 대한 영향

생체외(in vitro) 자료는 인체 내 엠파글리플로진의 주요 대사 경로가 우리딘 5'-디포스포-글루쿠로노실트랜스퍼라제 UGT1A3, UGT1A8, 및 UGT1A9 및 UGT2B7에 의한 글루쿠론산화임을 시사한다. 엠파글리플로진은 인체 흡수 수송체 (human uptake transporters) OAT3, OATP1B1 및 OATP1B3의 기질이나, OAT1및 OCT2의 기질로는 작용하지 않는다. 엠파글리플로진은 P-glycoprotein 및 BCRP (breast cancer resistance protein)의 기질이다.

엠파글리플로진과 프로베네시드(UGT 효소저해제, OAT3 저해제)와 함께 투여시 엠파글리플로진 혈장농도(Cmax)와 농도-시간 면적(AUC)가 각각 26%, 53% 증가하였다. 이러한 변화는 임상적으로 의미있는 것으로 간주되지 않았다.

엠파글리플로진의 UGT 유도 영향은 연구되지 않았다. 유효성이 감소할 위험이 있으므로, 이미 알려진 UGT 효소의 유도제와의 병용은 피해야 한다.

겜피프로질(OAT3의 생체외(in vitro) 저해제, OATP1B1/1B3 약물 수송체 저해제)와 상호작용 연구에서 병용시 엠파글리플로진 Cmax와 AUC가 각각 15%, 59% 증가하였다. 이러한 변화는 임상적으로 의미있는 것으로 간주되지 않았다.

리팜피신과의 병용에 의한 OATP1B1/1B3 약물 수송체의 저해는 엠파글리플로진 Cmax와 AUC를 각각 75%, 35% 증가시켰다. 이러한 변화는 임상적으로 의미있는 것으로 간주되지 않았다.

엠파글리플로진 노출도는 P-gp 저해제인 베라파밀의 병용여부에 관계없이 유사하였는데, 이는 P-gp 저해가 엠파글리플로진에 대해 임상적으로 유의한 영향이 없음을 나타낸다.

상호작용 연구 결과 엠파글리플로진의 약동학은 건강한 피험자에서 메트포르민, 글리메피리드, 피오글리타존, 시타글립틴, 리나글립틴, 와파린, 베라파밀, 라미프릴, 심바스타틴에 의해 변하지 않았으며, 제2형 당뇨 환자에서 토라세미드, 히드로클로르티아지드에 의해 변하지 않았다.

② 엠파글리플로진의 다른 약물에 대한 영향

엠파글리플로진은 신장의 리튬 배설을 증가시켜 혈액 리튬 농도가 감소할 수 있다. 혈청 리튬 농도는 엠파글리플로진의 투여 및 용량 변경 후에 더 자주 관찰되어야 한다. 혈청 리튬 농도의 관찰을 위해 리튬을 처방한 의사에게 환자 진료를 의뢰한다.

생체외(in vitro) 연구에서 엠파글리플로진은 CYP450 isoforms을 저해하거나 불활성화시키거나 유도하지 않는다. 엠파글리플로진은 UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 또는 UGT2B7를 저해하지 않는다. 따라서, 엠파글리플로진과 이들 효소의 기질 약물을 동시 투여했을 때 주요 CYP450 및 UGT isoforms이 관련된 약물상호작용은 없을 것으로 예상된다.

엠파글리플로진은 치료 용량에서 P-gp를 저해하지 않는다. 생체외(in vitro) 시험 결과를 근거로, 엠파글리플로진은 P-gp 기질 약물과 상호작용하지 않을 것으로 예상된다. 엠파글리플로진과 P-gp 기질인 디곡신을 병용투여했을 때 디곡신의 AUC 및 Cmax가 각각 6%, 14% 증가하였다. 이러한 변화는 임상적으로 의미있는 것으로 간주되지 않았다.

생체외(in vitro)에서 엠파글리플로진은 임상적으로 유의한 혈장농도에서 OAT3, OATP1B1 및 OATP1B3와 같은 인체 흡수 수송체 (human uptake transporters)를 저해하지 않는다. 따라서 이들 흡수 수송체 기질과 약물 상호작용은 없을 것으로 예상된다.
건강한 피험자를 대상으로 실시된 상호작용 연구 결과 엠파글리플로진은 메트포르민, 글리메피리드, 피오글리타존, 시타글립틴, 리나글립틴, 와파린, 라미프릴, 디곡신, 이뇨제 및 경구용 피임제의 약동학에 임상적으로 유의한 영향을 나타내지 않았다.
2) 시타글립틴
약물상호작용 연구에서 시타글립틴은 다음 약물의 약동학에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다: 메트포르민, 로지글리타존, 글리벤클라미드, 심바스타틴, 와파린 및 경구피임제. 이 시험에 근거하여 CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 및 유기 양이온 수송체의 기질에 작용하지 않을 것으로 예상된다.
제2형 당뇨병환자에서 1일 2회 복용하는 메트포르민과 시타글립틴의 병용투여는 시타글립틴의 약동학을 유의하게 변화시키지 않는다.
사이클로스포린: 강력한 p-glycoprotein의 억제제인 사이클로스포린 600 mg과 병용하여 단회투여시 시타글립틴의 AUC(29%)와 Cmax(68%)가 증가되었으나, 시타글립틴의 약동학의 변화는 임상적으로 유의하지 않을 것으로 여겨진다. 사이클로스포린 또는 다른 p-glycoprotein 억제제와 병용투여시 유의한 상호작용은 없을 것으로 예상된다.
디곡신: 시타글립틴 100 mg과 10일간 병용투여시 디곡신의 혈장 AUC(11%)와 Cmax(18%)가 약간 증가하였다. 디곡신 투여시 적절한 모니터링을 하여야 하며 시타글립틴 및 디곡신의 용량조절은 필요치 않다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여
임부 및 수유부를 대상으로 이 약으로 한 적절한 임상시험 결과는 없으므로 임신 또는 수유 중 이 약의 사용은 권장되지 않는다.
개별 성분에 대한 정보는 다음과 같다.
1) 엠파글리플로진
(1) 임부
임부에서의 엠파글리플로진의 사용에 대한 자료는 제한적이다. 비임상시험에서 초기배 발생과 관련하여 직간접적으로 유해한 영향은 보이지 않았다. 그러나, 동물시험에서 출생 후 발달에 대한 유해한 영향을 나타내었다. 임부에서 엠파글리플로진을 투여하지 않는 것이 권장된다. 임신이 확인되면 엠파글리플로진의 투여를 중단해야 한다.
(2) 수유부
엠파글리플로진이 사람 모유를 통해 분비되는지에 대한 자료는 없다. 동물시험에서 엠파글리플로진은 모유를 통해 분비되었다. 신생아/유아에 대한 위험성을 배제할 수 없다. 따라서 엠파글리플로진으로 치료하는 동안에는 수유를 중단한다.
(3) 생식능
엠파글리플로진의 인간의 생식능에 대한 영향은 연구된 바 없다. 동물시험에서 수태능과 관련해서 직간접적으로 유해한 영향은 보이지 않았다.
2) 시타글립틴
(1) 임부
임부를 대상으로 한 대조시험 결과는 없으므로 임부에서의 사용은 권장되지 않는다.
(2) 수유부
시타글립틴은 랫드에서 유즙과 혈장에 4:1의 비율로 분비되는 것으로 보고되었으므로 수유부에는 투여하지 않는다.

8. 소아에 대한 투여
이 약은 만 18세 미만의 소아에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않다.

9. 고령자에 대한 투여
메트포르민과 시타글립틴으로 혈당조절이 불충분한 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 엠파글리플로진을 추가 병용투여한 위약대조 임상 3상 시험에 참여한 환자(226명) 중 65세 이상 고령자는 114명(63.7%, 위약군 포함)이었다. 이 임상시험에서 65세 이상의 고령자와 65세 미만의 환자 간에 유효성 및 안전성의 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 이 연구에서 75세 이상 고령자에 대한 투여 경험은 제한적이다.
시타글립틴은 신장으로 대부분 배설되고, 엠파글리플로진의 혈당에 대한 유효성은 신기능에 따라 달라진다. 고령자는 신장기능이 감소되기 쉬우므로, 신장 기능과 체액량 감소 위험을 고려하여 용량을 선정해야 하며, 치료 시작 전과 그 후 정기적으로 사구체 여과율을 평가해야 한다.
엠파글리플로진에서 연령에 따른 용량조절은 필요하지 않다. 75세 이상의 환자는 신장 기능과 체액량 감소 위험을 고려해야 한다(사용상의 주의사항, 5. 일반적 주의 항 참고).

10. 과량투여시의 처치
이 약을 과량 투여한 경험은 없다. 이 약을 과량 투여하는 경우 개별 성분에 대한 정보를 참고할 수 있다.
1) 엠파글리플로진
(1) 증상: 대조임상시험에서 건강한 피험자에게 엠파글리플로진 800 mg 까지 단회투여, 및 제2형 당뇨환자에게 100 mg 까지 반복 투여하였을 때, 어떠한 독성도 나타나지 않았다. 엠파글리플로진은 뇨중 포도당 배출을 증가시켜 소변량을 증가시킨다. 소변량의 증가는 용량 의존적으로 않았으며, 임상적으로 유의하지 않다. 사람에서 800 mg을 초과하여 투여한 경험은 없다.
(2) 처치: 과량이 투여되었을 경우 환자의 임상 상태에 적절한 치료가 실시되어야 한다. 혈액 투석시 엠파글리플로진의 제거에 대하여 연구된 바 없다.
2) 시타글립틴
시타글립틴의 임상시험에서 건강한 성인을 대상으로 시타글립틴을 800 mg까지 단회투여 한 경험이 있다. 시타글립틴 800 mg을 투여한 한 연구에서 평균 QTc의 증가가 최대 8.0 msec까지 관찰되었으나 임상적으로 관련이 없는 것으로 여겨진다. 사람에서 800 mg을 초과하여 투여한 경험은 없다.
과량투여 시에는 일반적인 대증치료(예를 들면 흡수되지 않은 약물을 위장관계로부터 제거하고 심전도를 포함한 임상모니터링을 실시)를 하며, 환자의 상태에 따라 보조적인 치료를 실시한다.
시타글립틴은 투석으로 일부 제거될 수 있다. 임상시험에서 투여량의 약 13.5%가 3~4시간 이상의 혈액투석 시에 제거되었다. 장시간의 혈액투석이 임상적으로 적절하다면 고려되어야 한다. 시타글립틴이 복막투석으로 제거되는지는 알려져 있지 않다.

11. 보관 및 취급상의 주의 사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

이 약은 제2형 당뇨병 환자의 혈당 조절 개선을 위해 엠파글리플로진과 시타글립틴을 복합한 고정용량복합제이다.

엠파글리플로진은 SGLT2(sodium glucose cotransporter2)를 선택적으로 저해하여 신장의 포도당 재흡수를 억제하고 포도당의 뇨배설을 증가시켜 혈당 저하를 유도한다.

시타글립틴은 디펩티딜펩티다제-4 (DPP-4)를 선택적으로 저해하여 포도당 중재 인슐린 분비를 증대시킨다 (인크레틴 효과).

2) 약동학 정보

이 약 25/100mg 1정과 기허가 의약품(자디앙정25밀리그램(한국베링거인겔하임㈜) 및 자누비아정100밀리그램(㈜종근당)) 각 1정씩을 2x2 교차 시험으로 건강한 시험 대상자에게 공복 시 단회 경구투여하여 39명의 혈중 엠파글리플로진과 시타글립틴을 측정한 결과 비교평가항목치(AUCt, Cmax)를 로그변환하여 통계 처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 80%에서 125% 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

3) 임상시험 정보

메트포르민과 시타글립틴의 병용 요법에 대한 엠파글리플로진의 추가 병용

이 약(엠파글리플로진/시타글립틴 10/100mg 또는 25/100mg)의 유효성과 안전성을 평가하기 위해 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 무작위배정, 이중 눈가림, 다기관, 위약 대조 3상 임상시험 1건이 수행되었다.

총 230명의 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 24주간 메트포르민(≧1000 mg/일) 및 시타글립틴(100mg/일) 병용투여 대비 메트포르민 및 이 약 10/100mg 또는 25/100mg 투여 후 유효성 및 안전성을 비교평가하고 52주까지 연장기를 통해 장기적인 유효성 및 안전성을 평가하였다.

일차 유효성 평가변수로서 시타글립틴100mg 단독 투여군 대비 이 약 10/100mg 투여군 또는 이 약 25/100mg 투여군의 베이스라인 대비 24주 시점의 HbA1c(%) 변화량을 평가하였다. 시험결과, 일차 유효성 평가 변수인 베이스라인 대비 24주 시점의 HbA1c 변화량(%)은 시험군에서 대조군 대비 우월함을 입증하였다(p-value<0.0001). 따라서 메트포르민과 시타글립틴의 2제 병용 요법에 엠파글리플로진을 추가한 3제 병용요법은 메트포르민과 시타글립틴의 2제 병용 요법에 비해 HbA1c 감소효과가 우월함을 입증하였다(표 8).

24주 시점에서 관찰된 HbA1c 감소 효과는 연장연구에서 52주까지 지속되는 것이 관찰되었다.

표 8. 메트포르민과 시타글립틴으로 혈당 조절이 충분하지 않은 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 이 약 10/100mg, 25/100 mg 투여를 시타글립틴 100mg와 비교한 24주간 시험결과

	메트포르민(≧1000 mg/일)		
	이 약 10/100mg (N=76)	이 약 25/100mg (N=74)	시타글립틴 100mg (N=76)
Baseline			
n	76	74	76
평균±표준편차	7.73±0.86	7.74±0.77	7.87±0.74
Baseline 대비 24주 시점의 변화량			
n	71	69	62
평균±표준편차	-0.76±0.09	-0.83±0.09	-0.22±0.09
군간 변화량 차이a (95% CI)	-0.54 [-0.78, -0.29]	-0.61 [-0.85, -0.36]	
p-value	<0.0001	<0.0001	
a기저치에 따라 보정된 최소 제곱 평균(Least Square Mean, LS mean)			

4) 독성시험 정보

랫드에 대해 엠파글리플로진/시타글립틴인산염수화물을 경구투여한 13주 반복투여 독성시험에서 각 단일 성분에서 알려지지 않은 새로운 독성학적 변화는 관찰되지 않았다.
개별 성분에 대한 독성시험 정보는 다음과 같다.
(1) 엠파글리플로진
비임상 자료는 안전성 약리, 유전독성, 수태능 및 초기배 발생의 전통적인 시험을 바탕으로 사람에 특별한 위험이 없음을 보여준다.
설치류 및 개에서의 장기 독성 시험에서 엠파글리플로진 임상 용량의 10배 이상의 노출에서 독성 징후가 관찰되었다. 대부분의 독성은 체중 및 체지방 감소, 사료섭취량 증가, 설사, 탈수, 혈청 포도당 감소 및 단백질 대사 및 포도당신합성의 증가를 반영하는 기타 혈청 파라미터의 증가, 다뇨와 포도당뇨와 같은 소변 변화, 및 신장 및 일부 연부 및 혈관 조직에서의 무기질화와 같은 현미경학적 변화를 포함하는 뇨중 포도당 손실 및 전해질 불균형과 관련있는 이차 약리와 일치하였다. 일부 종에서 관찰된, 과도한 약리작용이 신장에 미치는 영향에 대한 현미경학적 증거는 엠파글리플로진 25 mg의 임상 노출의 약 4배 용량에서의 세뇨관 확장, 세뇨관 및 골반의 무기질화를 포함하였다.
엠파글리플로진은 유전 독성이 없다.
엠파글리플로진은 2년간의 발암성 시험에서 암컷 랫드에 최고 용량인 700 mg/kg/일 용량(엠파글리플로진 최대 임상 전신노출의 약 72배에 해당)까지 투여하였을 때 종양 발생을 증가시키지 않았다. 수컷 랫드에서 최고 용량에서 치료-관련된 장간막 림프절의 양성 혈관 증식 병변이 관찰되었으나, 300 mg/kg/일 용량(엠파글리플로진 최대 임상 노출의 약 26배에 해당)에서는 관찰되지 않았다. 고환 간질세포 종양은 랫드에서 300 mg/kg/일 이상 용량에서 높은 비율로 관찰되었으나, 100 mg/kg/일 용량(엠파글리플로진 최대 임상 전신노출의 약 18배에 해당)에서는 그러하지 않았다. 두 종양 모두 랫드에서는 흔하였으나, 사람과 관련이 있는 것으로 보이지 않는다.
엠파글리플로진은 암컷 마우스에 최고 용량인 1000 mg/kg/일 용량(엠파글리플로진 최대 임상 노출의 약 62배에 해당)까지 투여하였을 때 종양 발생을 증가시키지 않았다. 수컷 마우스에서는 1000 mg/kg/일 용량에서 신장 종양을 유도하였으나, 300 mg/kg/일 용량(엠파글리플로진 최대 임상 노출의 약 11배에 해당)에서는 그러하지 않았다. 이러한 종양의 발생기전은 사람에게 적용할 수 없는, 신장 병리학 및 대사 경로에 대한 수컷 마우스의 선천적인 소인에 의존적이다. 수컷 마우스의 신장 종양은 사람과 관련이 없는 것으로 간주된다.
치료 용량 이후 인체 노출보다 충분히 과도한 노출에서 엠파글리플로진은 수태능 및 초기배 발생에 유해한 영향을 보이지 않았다. 기관형성기간 중 엠파글리플로진을 투여하였을 때 기형이 발생하지 않았다. 다만 모체 독성 용량에서 엠파글리플로진은 랫드에서 사지뼈 휘어짐을 유발하였고 토끼에서 배태자 사망을 증가시켰다.
랫드에서의 출생 전 후 독성 시험에서 엠파글리플로진 최대 임상 노출의 약 4배에 해당하는 모체 노출에서 새끼의 체중 감소가 관찰되었다. 이러한 영향은 엠파글리플로진의 최대 임상 노출과 동일한 전신 노출에서는 보이지 않았다. 이 결과의 사람에의 관련성은 불분명하다.
랫드에서의 발육기 독성시험(juvenile toxicity)에서 출생 후 21일부터 90일까지 엠파글리플로진100 mg/kg/일 용량(엠파글리플로진 최대 임상 용량인 25 mg의 약 11배에 해당)을 투여한 랫드에서 유해하지 않으면서 최소 내지 경증의 세뇨관 및 골반 확장이 관찰되었다. 이러한 영향은 13주 동안의 약물을 투여하지 않은 회복 기간 후에 사라졌다.
(2) 시타글립틴
① 발암성, 변이원성, 수태능 : 암수 랫드를 대상으로 시타글립틴 50, 150, 500 mg/kg/day의 용량으로 2년간 발암성시험이 수행되었다. 암수 모두에서 복합 간 선종/암종(Combined liver adenoma/carcinoma) 발생이 증가했고, 암컷에서는 500 mg/kg에서 간암의 발생이 증가하였다. 이 용량은 AUC 비교를 근거로 할 때 인체최대권장용량(MRHD)인 100 mg/day의 거의 60배 정도의 노출량

이다. 간의 종양은 150 mg/kg에서 관찰되지 않았고, 이 용량은 인체최대권장용량의 거의 20배에 해당하는 용량이다.
암수 마우스를 대상으로 시타글립틴 50, 125, 250, 500 mg/kg/day 용량으로 2년간 발암성시험을 수행하였다. 인체 최대권장용량의 거의 70배에 해당하는 500 mg/kg에서 어떤 장기에서도 종양의 발생이 증가하지 않았다. 시타글립틴은 박테리아를 이용한 복귀돌연변이(Ames)시험, CHO세포를 이용한 체외염색체이상시험 및 체외세포유전학분석, 랫드 간세포 체외염색체이상시험(in vitro alkaline elution assay) 및 마우스 조혈세포를 이용한 체내소핵시험과 같은 일련의 유전독성연구에서 변이원성 및 염색체이상유발이 나타나지 않았다.
랫드의 수태능 시험에서 125, 250, 1000 mg/kg의 용량으로 수컷에서 교배 전 4주간, 교배시 및 종결시점까지(약 총8주)투여하고, 암컷에서 교배 2주전부터 임신 7일까지 경구투여하였다. 125 mg/kg(인체최대권장용량의 약 12배)에서 어떤 수태능이상도 관찰되지 않았다. 고용량(인체최대권장용량의 25배 및 100배)에서는 용량과 관계없는 재흡수의 증가가 암컷에서 관찰되었다.
② 생식독성 : 랫드와 토끼에서 실시한 생식독성시험에서 시타글립틴 125 mg/kg 용량(인체 최대권장용량의 12배 노출에 해당)까지 투여할 때, 수태능이나 태아에 손상은 없었다. 그러나 임부를 대상으로 한 대조시험 결과는 없으며 동물에서의 생식독성시험 결과로 항상 사람에서의 반응을 예측할 수 있는 것은 아니므로 임부에서의 사용은 권장되지 않는다.
시타글립틴을 임신한 암컷 랫드와 토끼에서 임신 6~20일(기관 형성기)에 투여 시 랫드에서 최고 250 mg/kg, 토끼에서 최고 125 mg/kg 또는 AUC 비교에 근거하여 인체 최대권장용량인 100 mg/day의 약 30배, 20배까지 투여할 때, 최기형성은 없었다. 랫드에서 1000 mg/kg/day(사람에서의 최대권장투여량인 100 mg/day의 약 100배 노출에 해당)을 경구투여 시 고용량일수록 새끼에서의 늑골 형성부전의 발생률이 증가했다.
임신 6일에서 수유 21일까지 1000 mg/kg/day 용량을 경구투여한 랫드의 새끼 암수 모두에서 체중이 감소하였다. 기능이나 행동에 이상은 관찰되지 않았다.
시타글립틴은 임신한 랫드에 투여후 2시간에 약 45%, 24시간에 80%가 태반통과되었다. 토끼에서는 투여 후 2시간에 약 66%, 24시간에 30%였다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
자사제조	대원제약㈜	대한민국	경기도 화성시 향남읍 제약공단1길 24

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명: 엠파글리플로진

- 등록번호 : [redacted]

- 제조소 명칭 : [redacted]

[redacted]

- 소재지 : [redacted]

○ 주성분명: 시타글립틴인산염수화물

- 등록번호 : [redacted]

- 제조소 명칭 : [redacted]

- 소재지 : [redacted]

1.4 허가조건

○ 위해성관리계획, 특허관계: 2, 5

1.5 개량신약 지정 여부 및 자료보호의약품

(1) 개량신약

○ 해당없음

(2) 자료보호의약품

▸ 적용 규정:「약사법」 제31조의6 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제21조의2

▸ 본 품목은 시타글립틴과 엠파글리플로진 병용요법을 입증하기 위해 허가에 필요한 임상시험 자료(3상, 신규임상자료)를 제출함

- 본 품목 신청 당시(’24.11.20.) 시타글립틴, 엠파글리플로진은 단일제로 각각 기허가 되어 있고 개별품목의 허가사항에 두 성분의 병용요법이 기재되어 있지 않으므로, 두 성분의 병용요법을 입증하기 위해 제출한 임상자료의 신규성이 인정됨

▸ 자료보호구분: 유효성분 또는 배합비율이 다름(6년)

▸ 자료보호기간: 2025.06.12. ~ 2031.06.11.(6년)

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 품질자료 (엠파시타정25/100밀리그램에 해당)

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	위해성 관리계획 관련 자료	특허관계 관련 자료
접수일자	2024.11.20.	2024.11.20.	2024.11.20.	2024.11.20.	
보완요청 일자	2025.03.17.	2025.03.17.	2025.03.17.	2025.03.17.	
보완접수 일자	2025.05.21.	2025.05.21.	2025.05.21.	2025.05.21.	
최종처리 일자	2025.06.12.	2025.06.12.	2025.06.12.	2025.06.12.	2025.06.12.

[붙임] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제2조 제8호

[별표1] 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감(새로운 조성, 함량증감복합제)

| 제출자료 / 구분 | 자료번호 | | |

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

2) 가혹시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서

2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서

3) 약동학(PK) 시험보고서

4) 약력학(PD) 시험 보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

6) 시판후 사용경험에 대한 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

나. 가교자료

다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 품목은 당뇨병용제 기허가 성분인 시타글립틴인산염수화물, 엠파글리플로진의 2제 고정용량복합제로, 메트포르민과 시타글립틴 병용요법으로 혈당이 적절하게 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 엠파글리플로진을 추가투여하여 3제 병용투여의 유효성과 안전성을 비교평가한 임상3상을 근거로 함.
  - 안전성·유효성 평가자료로 독성에 관한 자료(4주 용량설정, 13주 반복투여독성시험) 및 임상시험자료(임상3상 1건(52주 연장연구 완료) 및 임상 1상 2건), 함량고저 비교용출자료(2건)를 제출함

  * DDI의 경우 엠파글리플로진 단일제 허가사항에 시타글립틴과의 약물상호작용이 없음이 기재되어 있음.

- [독성] 핵심자료로서 랫드 1종에 대한 13주 반복투여독성시험자료를 제출하였으며, 자료제출 요건은 의약품등의 독성시험 규정 제4조제2항에 따라 적합함
  - 13주 반복투여독성시험을 통해 신청사가 설정한 복합제 NOAEL은 100/400 mg/kg/day이었음. 대부분의 독성소견은 회복기동안 회복성을 보였으며, 단일제 대비 복합제에서의 증가되거나 특이적인 유의미한 독성소견이 관찰되지 않았고, 전반적으로 내약성이 양호함에 따라 고용량이 NOAEL로 설정됨. TK시험 결과 시타글립틴 단독투여군 대비 엠파글리플로진/시타글립틴 복합투여군의 노출이 0.4~0.7배 정도 낮은 것으로 나타났으나, 독성학적 관점에서 시타글립틴 400mg/kg/day에서의 노출은 인체투여용량 기준 100배 이상 고용량에서으로 시타글립틴에 의한 유의한 독성소견 영향은 없었으므로 인정될 것으로 사료됨.
- [임상]
  - (임상 3상) 일차 유효성평가 변수 상 우월성을 입증하였으며, 발생한 약물이상반응은 단일제에서 기보고된 이상반응으로 안전성 및 내약성이 양호하였음.
    - 주분석(치료기) FAS 226명, PPS 193명, 연장기 FAS 183명, PPS 160명을 대상으로 하며, 1차 유효성평가변수인 24주 시점의 HbA1c 변화량에 대한 분석 결과, 시험군 1(엠파글리플로진 10mg) 및 시험군 2(엠파글리플로진 25mg)에서 대조군 대비 통계적으로 유의하게 감소하여 우월성을 입증함(시험군 1 군간차이: -0.54±0.12%[95% CI: -0.78, -0.29], p<0.0001, 시험군 Ⅱ 군간차이: -0.61±0.12%[95% CI: -0.85, -0.36], p<0.0001)

• 주분석(치료기) 및 연장기 상 안전성 및 내약성은 양호하였고 관찰된 주요 약물이상반응은 Vaginal infection(질감염), Weight decreased(체중감소), Dyspepsia(소화불량), Pruritus genital(생식기소양증), Vulvovaginal pruritus(외음질소양증) 등으로 단일제에 대해 알려진 안전성 프로파일과 비교하여 유사하였음. 중대한 약물이상반응은 발생하지 않았으며, 투여중단을 야기한 임상반응은 시험군 1에서 Vaginal infection(질감염) 1건이 발생함.

• 유효성에 영향을 줄 수 있는 인자 및 메트포르민 용량에 대한 하위 분석이 진행되었으며, 동반질환(고혈압, 이상지질혈증)에 따라 유효성이 감소하는 경향이 확인되어, 해당 사항을 허가사항에 반영함. 고령자(만 65세 이상/미만)에서의 안전성・유효성에서의 차이는 확인되지 않았음.

- (임상 1상, BE)

[25/100mg] 최초 제제(임상3상 제제)

• Sitagliptin, empagliflozin 모두 기하평균비의 90% 신뢰구간이 동등성 평가 기준인 80 % ~ 125 %에 포함되어 단일제 병용투여와 복합제 투여는 약동학적으로 서로 동등한 것으로 판단됨. 투여 후 임상시험용의약품을 1회 이상 투여받은 40명에서 이상반응(TEAE)은 보고되지 않음.

[25/100mg] 소형화 제제

• Sitagliptin, empagliflozin 모두 기하평균비의 90% 신뢰구간이 동등성 평가 기준인 80 % ~ 125 %에 포함되어 단일제 병용투여와 복합제 투여는 약동학적으로 서로 동등한 것으로 판단됨. 이상반응(TEAE)은 임상시험용의약품을 1회 이상 투여받은 40명 중 2명에서 2건(시험약 투여군: 2명(2건)) 보고되었고, ADR은 1건이었음. 중대한 이상반응은 발생하지 않았고, 이상반응으로 인해 사망하거나 임상시험에서 중도탈락한 시험대상자는 없었음.

- (비교용출시험)

[10/100mg] 소형화 제제

• 소형화 제제 25/100mg과 소형화 제제 10/100mg의 비교용출시험결과를 제출하였으며 동등하였음

[약어 및 정의]

- 해당 없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 엠파시타정25/100밀리그램(엠파글리플로진,시타글립틴)
  엠파시타정10/100밀리그램(엠파글리플로진,시타글립틴)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 경구용 항당뇨약물
- 약리기전
  - 엠파글리플로진 : SGLT-2 저해제로 신장의 세뇨관에서 포도당 재흡수를 감소시킴으로써 포도당을 소변으로 배출시켜 혈당을 낮춤
  - 시타글립틴 : DDP-4 저해제로서 활성형 인크레틴 호르몬과 GLP-1, GIP(포도당-의존적 인슐린 자극 펩티드)가 분해되는 것을 방지하여 식후 인슐린을 증가시키고 글루카곤 농도를 감소시켜 식후 혈당 변동성을 감소시킴

1.2. 기원 및 개발경위

- 인슐린 분비를 증가시키는 시타글립틴, 소변을 통한 포도당 배출을 촉진시키는 엠파글리플로진의 복합제 개발을 통해 혈당 강하효과를 높이고 약물 개수 감소를 통한 복약순응도 향상 기대

- 당뇨병 적응증 기허가 성분의 복합제로서 13주 반복투여독성시험 자료 및 임상 3상(메트포르민, 시타글립틴 + 엠파글리플로진), 임상 1상(BE), 비교용출자료를 통해 품목허가 진행

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신청 적응증
  - 이 약은 엠파글리플로진과 시타글립틴의 병용투여가 적합한 성인 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.
- 치료
  - 우리나라를 비롯한 각국의 당뇨병 진료 지침에서는 미세혈관 또는 대혈관합병증 발생의 위험을 낮추기 위해 적극적인 혈당조절을 권고하고 있으며, 제2형 당뇨병 환자의 당화혈색소(HbA1c)를 6.5% 미만으로 조절할 것을 권고하고 있음

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당 없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

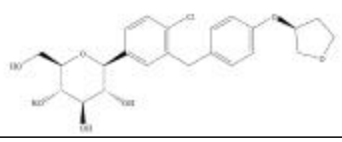
- 임상시험계획 승인

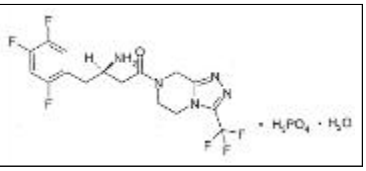
대원제약(주), 코드명 DW1026, 임상승인번호 : 100917			
최초	3상	[DW1026-301] Metformin과 Sitagliptin 병용요법으로 혈당 조절이 불충분한 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 Metformin과 DW1026C1 또는 DW1026C2투여 후 유효성 및 안전성을 비교 평가하기 위한 무작위배정, 이중 눈가림, 다기관, 위약 대조 제3상 임상시험 * 복합제 임상	202200553 (2022.06.27.)
추가	1상 (BE)	[DW1026-101] 건강한 성인 자원자를 대상으로 DW1026C2와 DW1026E/DW1026S의 투여 시 안전성과 약동학적 특성을 비교 평가하기 위한 공개, 무작위배정, 교차설계 1상 임상시험	202200616 (2022.07.08.)
추가	1상 (BE)	[DW1026-102] 건강한 성인 자원자를 대상으로 DW1026C2-T와 DW1026C2의 투여 시 안전성과 약동학적 특성을 비교 평가하기 위한 1상 임상시험 * 제제개선(소형화)에 따른 신/구 제제 생동	202400063 (2024.01.18.)

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

명칭	일반명	분자식	구조식
엠파글리플로진	Empagliflozin	$C_{23}H_{27}ClO_7$ (MW : 450.91)	

시타글립틴인산염수화물	Sitagliptin phosphate Hydrate	$C_{16}H_{15}F_6N_5O.H_3PO_4.H_2O$ (MW. 523.32)	

2.1.2 원료의약품 시험항목

1) 엠파글리플로진

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 ■ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 □ 중금속 ■ 기타) ■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분 □ 특수시험 □ 기타시험 ■ 정량법 □ 표준품/시약・시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2) 시타글립틴인산염수화물

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 ■ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 □ 중금속 ■ 기타) ■ 건조감량/강열감량/수분 □ 강열잔분/회분/산불용성회분 □ 특수시험 □ 기타시험 ■ 정량법 □ 표준품/시약・시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 해당사항 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 ■ 기타) □ 건조감량/수분 □ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약・시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
제제시험 ■ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험 □ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험 □ 무균시험 □ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험 □ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 □ 기타시험 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 해당 없음

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	병: HDPE, 캡: LDPE	기준 내 적합
가속시험	40℃/75% RH	병: HDPE, 캡: LDPE	기준 내 적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 24개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성시험 결과는 시간경과에 따른 유의적인 변화 없이 기준 내 적합임을 확인함
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간은 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 당뇨병용제 기허가 주성분으로 구성된 고정용량복합제로, 의약품등의 독성시험기준 제4조 제2항에 따라 13주 반복독성시험자료로 단회투여독성, 1개월 및 3개월 이상 반복투여독성시험자료를 갈음함.

4.2. 독성시험자료 개별 요약(신약만 해당)

- 해당 없음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 랫드 1종을 대상으로 4주 반복투여독성시험을 통해 13주 반복투여의 용량을 결정하였으며, 13주 반복투여시험 및 독성동태시험을 수행하였음.
- 13주 반복투여독성시험 결과 사망동물은 없었으며, 전반적으로 내약성이 양호하였음. 16/64, 40/160 및 100/400(Em/Si) mg/kg/day 투여군과 100(Em) mg/kg/day 투여군에서 나타난 체중, 사료섭취량, 뇨검사, 혈액생화학적 검사, 장기중량, 조직병리학적 소견에서의 신장 및 부신 관련 소견은 SGLT-2 억제제 관련 약리기전 효과로 관찰되며, 회복기 동안 회복성을 보이는 경증도를 고려 시 유의미한 독성학적 의미는 없는 것으로 사료됨. 또한 엠파글리플로진 또는 시타글립틴 단일제군 대비 복합제군에서 증가된 유의미한 독성소견은 없었으므로, 엠파글리플로진/시타글립틴 복합제의 개발은 가능해 보임.
- TK시험 결과 시타글립틴 단독투여군 대비 엠파글리플로진/시타글립틴 복합투여군의 노출이 0.4~0.7배 정도 낮은 것으로 나타났으나, 독성학적 관점에서 시타글립틴 400mg/kg/day에서의 노출은 인체 투여용량 기준 38.9배 수준으로, 고용량 노출도에서도 시타글립틴에 의한 유의한 독성소견 영향은 없었으므로 안전성이 확보되어 있다 판단됨.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 해당 없음

5.2. 효력시험

- 개개 주성분의 기허가사항과 동일한 효능효과 범위 내에서 복합제를 개발하는 경우로서 약리시험자료 제출 면제 가능

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 해당 없음

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

- 해당 없음

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 주성분과 동일 적응증 내 개발로 단일제 허가사항에 근거하여 효력시험 자료 제출 면제
  - 신청 적응증이 각 주성분의 기허가 적응증과 동일하고 단일제의 허가사항에 반영된 병용요법이 반영되어 있으며, 동일 조성의 속방형 복합제 품목허가 있음
  - 「의약품 품목허가·신고·심사 규정」(식약처고시) 제28조제4항 및 제6항에 따라 임상시험결과로 약리작용에 관한 자료 제출 면제 가능

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 개개 주성분의 기허가사항과 동일한 효능효과 범위 내에서 복합제를 개발하는 경우로서 「의약품 품목허가·신고·심사 규정」(식약처고시) 제28조제6항에 따라 약리시험자료 제출 면제 가능

5.2. 효력시험

- 해당 없음

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 해당 없음

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

- 해당 없음

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 해당 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 국내 GCP 지정 기관에서 수행

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료: 임상3상 1건 및 임상1상(BE)시험 2건 제출

6.3. 생물약제학시험

[25/100mg]

단계	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
[DW1026-101] 건강한 성인 자원자를 대상으로 DW1026C2와 DW1026E/DW1026S의 투여 시 안전성과 약동학적 특성을 비교평가하기 위한 공개, 무작위배정, 교차설계 1상 임상시험(2022.07.07.27. ~ 2022.09.20.)							
1상	DW1026C2 단독투여 와 DW1026E/DW1026S 각 단일제의 병용투여 시 안전성 및 약동학적 특성을 비교평가	무작위배정 공개 단회투여 2X2 교차	건강한 성인 목표 : 40명 등록 : 42명 투여 : 40명 완료 : 38명 분석 : 39명	시험약: DW1026C2(엠파/시타 25/100mg) 대조약 1 : DW1026E(자디앙정25밀리그램, 한국베링거인겔하임㈜) 대조약 2 : DW1026S(자누비아정 100밀리그램, 한국엠에스디㈜) 공복, 시험약 1정 또는 대조약 각 1정 총 2정을 1회 복용		**[약동학]** ▪ 혈중 엠파글리플로진, 시타글립틴의 농도 ▪ 채혈시각 : 0, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 48hr ▪ 1차 평가변수 : C_{max}, AUC_{0-t} ▪ 2차 평가변수 : AUC_{inf}, T_{max}, $t_{1/2}$, Vd/F, CL/F ▪ 결과 : DW1026C2와 각 대조약의 병용투여 시 산출된 엠파글리플로진과 시타글립틴의 Cmax와 AUC_{0-t}에 대한 기하평균비와 90% 신뢰구간이 모두 생물학적동등성범위인 80% ~ 125% 내에 포함되어 시험약과 대조약은 약동학적 특성이 동등한 것으로 확인 **[안전성]** ▪ 평가항목 : 병용약물, 이상반응, 이학적 검진(신체검사), 활력징후, 12-lead 심전도검사, 임상실험실검사, 혈당검사 ▪ 40명 중 이상반응은 발생하지 않았으며, 임상실험실 검사, 활력징후, 신체검사 및 심전도검사에서 임상적의미를 갖는 이상소견은 없었음.
[DW1026-102] 건강한 성인 자원자를 대상으로 DW1026C2-T와 DW1026C2의 투여 시 안전성과 약동학적 특성을 비교평가하기 위한 1상 임상시험(2024.01.26. ~ 2024.03.29)							
1상	DW1026C2 - T 와 DW1026C2의 투여 시 두 제제간의 안전성 및 약동학적 특성을 비교평가	무작위배정 공개 단회투여 2X2 교차	건강한 성인 목표 : 40명 등록 : 40명 투여 : 40명 완료 : 40명 분석 : 40명	시험약 : DW1026C2-T(엠파/시타 25/100mg) 제제개선 전 대조약 : DW1026C2(엠파/시타 25/100mg) 제제개선 후 공복, 시험약 1정 또는 대조약 1정을 1회 복용		**[약동학]** ▪ 혈중 시타글립틴, 엠파글리플로진의 농도 ▪ 채혈시각 : 투여 전(0h), 투여 후 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 48 h ▪ 1차 평가변수 : C_{max}, AUC_{0-t} ▪ 2차 평가변수 : AUC_{inf}, T_{max}, $t_{1/2}$, Vd/F, CL/F ▪ 결과 :DW1026C2-T와 DW1026C2 투여 시 산출된 시타글립틴, 엠파글리플로진의 Cmax와 AUC_{0-t}에 대한 기하평균비와 90% 신뢰구간이 모두 생물학적동등성범위인 80% -125% 내에 포함되어 시험약과 대조약은 약동학적 특성이 동등한 것으로 확인 **[안전성]**

					▪ 평가항목 : 자타각 증상 등 이상반응, 신체검진, 활력징후, 임상실험실검사, 심전도 ▪ 40명 중 2명(2건)의 TEAE이 발생하였고, 모두 경증(Mild)이었으며 회복/해결됨. ADR은 1명(1건) 발생하였고 중대한 이상반응은 발생하지 않음. ▪ 임상실험실검사, 활력징후, 신체검사 및 심전도검사에서 임상적의미를 갖는 이상소견은 없었음.

[10/100mg]

- 제출자료: 자사의 생동성을 입증한 고함량 제제(25/100mg)와의 비교용출시험자료(의동고시조건)
- 시험결과
  - 시타글립틴 : 의동고시조건에서 대조약과 시험약 모두 15분 이내 85% 이상 도달하였으며, 동등함
  - 엠파글리플로진 : 의동고시조건에서 대조약과 시험약 모두 15분 이내 85% 이상 도달하였으며, 동등함

6.4. 임상약리시험

- 약물-약물상호작용(DDI)
  - 엠파글리플로진 단일제 허가사항 상 약물상호작용 중 엠파글리플로진 / 시타글립틴 간 상호작용이 없음이 기재되어 있음.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

- 임상3상 1건 제출

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	평가항목	결과
3상	[DW1026-301] Metformin과 Sitagliptin 병용요법으로 혈당 조절이 불충분한 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 Metformin과 DW1026C1 또는 DW1026C2 투여 후 유효성 및 안전성을 비교평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 다기관, 위약대조 제3상 임	위약대조 이중눈가림, 다기관, 치료적 확증 무작위 평행군	(주연구)총 230명 (등재 230/완료 215) Randomized : 77/76/77(SS) FAS1: 77/74/76 PPS1: 70/66/57 (연장기) 총 185명 (등재 /완료181) : 63/62/29/31 (SS2)63/62/29/31 FAS2 : 63/62/29/29 PPS2 : 61/54/27/18 • 최소 8주 이상 메트포르민 단독요법을 투여한 환자로, 당화 혈색소(HbA1c) 7.5~11%인 환자 • 최소 8주 이상 메트포르민	• 시험약 1: DW1026C1(엠파글리플로진 / 시타글립틴 10/100mg) • 시험약 2: DW1026C2(엠파글리플로진 / 시타글립틴 25/100mg) • 대조약1: DW1026S(시타글립틴 100mg), 한국엠에스디(주) • 위약1: 시험약1의 위약 • 위약2: 시험약2의 위약 • 위약3: 대조약1의 위약 • 배경요법 : 메트포르민 ≧ 1,000 mg	24주 (연장기) 28주	[유효성] •(1차)베이스라인 대비 24주시점의 HbA1c(%)의 변화량 •(2차) - 베이스라인 대비 12주, 38주, 52주 시점의 HbA1c(%) 변화량 - 베이스라인 대비 12주, 24주, 38주, 52주 시점의 공복혈당(FPG), Insulin, C-peptide, HOMA-IR, HOMA-β, QUICKI 변화량 - 임상시험의약품 투여 후 12주, 24주, 38주, 52주 시점의 HbA1c<7.0% 또는 <6.5% 대상자 비율 - 베이스라인 대비 12주, 24주, 38주, 52주 시점의 혈중 지질 프로파일(TG, TC, LDL-C, HDL-C, non-HDL-C, Apo A1, Apo B, Apo B/ApoA1 ratio) 변화량 - 베이스라인 대비 12주,	[유효성] • **1차 평가변수: 우월성 입증** * 베이스라인 대비 24주째 HbA1c(%) 변화량(Mean±Std) : 시험군1 [redacted] / 시험군 2 [redacted] / 대조군 [redacted] * 군간 변화량 평균 차이 : **시험군1** [redacted] **시험군2** [redacted] • 2차 평가변수 - **베이스라인 대비 12주, 38주, 52주 시점 HbA1c(%) 변화량(LS mean)**: 52주까지의 HbA1c 감소 유효성을 확인함. 연장기 대조군에서 치료기 시험군과 유사 경향이 확인됨. (12주) 시험군1 [redacted] / 시험군2 [redacted] / 대조군 [redacted] * 군간 변화량 평균 차이 : 시험군1 [redacted] 시험군2 [redacted]

	상시험		병용 2제 요법을 투여한 환자로, 당화혈색소(HbA1c) 7.0~10.5%인 환자 • 최소 8주 이상 메트포르민 병용 3제 요법을 투여한 환자로, 당화혈색소(HbA1c) 6.5~10.5%인 환자			24주, 38주, 52주 시점의 체중변화량 - 베이스라인 대비 12주, 24주, 38주, 52주 시점의 eGFR, ACR 변화량 - 임상시험의약품 투여 후 12주, 24주, 38주, 52주 시점까지 구제약물 투여 대상자 비율 [안전성 평가] 이상사례, 저혈당 발생 비율, 실험실 검사, 활력징후, 신체검사, 심전도 검사, 병용약물/요법	[redacted] (38주) 시험군1 [redacted] / 시험군2 [redacted] / 대조군1 [redacted] / 대조군2 [redacted] (52주) 시험군1 [redacted] / 시험군2 [redacted] / 대조군1 [redacted] / 대조군2 [redacted] - 베이스라인 대비 12주, 24주, 38주, 52주 시점의 공복혈당(FPG), Insulin, C-peptide, HOMA-IR, HOMA-β, QUICKI 변화량 **• 공복혈당(FPG)** 12주 및 24주 결과에서 시험군1, 2의 FPG 감소가 확인되었으며, 52주까지 경향이 유지되었고, 연장기 대조군에서 치료기 시험군과 유사 경향이 확인됨. 용량에 따른 영향은 관찰되지 않음. (12주) 시험군1 [redacted] 시험군2 [redacted] 대조군 [redacted] * 군간 변화량 평균 차이 : 시험군1 [redacted] 시험군2 [redacted] (24주) 시험군1 [redacted] 시험군2 [redacted] 대조군 [redacted] * 군간 변화량 평균 차이 : 시험군1 [redacted] 시험군2 [redacted] (38주 및 52주 생략) **• Insulin** 12주 결과 시 시험군2에서 유효성이 확인되지 않았으나, 24주에서 대조군 대비 감소가 확인되었고, 연장기 연장기 대조군에서 치료기 시험군과 유사 경향이 확인됨. (12주) 시험군1 [redacted] 시험군2 [redacted] 대조군 [redacted] * 군간 변화량 평균 차이 : 시험군1 [redacted] 시험군2 [redacted] (24주) 시험군1 [redacted] 시험군2 [redacted] 대조군 [redacted] * 군간 변화량 평균 차이 : 시험군1 [redacted] 시험군2 [redacted] (38주 및 52주 생략) **• C-peptide** 12주 결과 시 시험군2이, 24주 결과 시 시험군1이 대조군 대비 유효성이 확인되지 않았음. 연장기 대조군에서 감소경향은 보였으나 통계적으로 유의하지 않음. (12주) 시험군1 [redacted] 시험군2 [redacted] 대조군 [redacted] * 군간 변화량 평균 차이 : 시험군1 [redacted] 시험군2 [redacted] (24주) 시험군1 [redacted] 시험군2 [redacted] 대조군 [redacted] * 군간 변화량 평균 차이 : 시험군1 [redacted] 시험군2 [redacted]

							(38주 및 52주 생략) • HOMA-IR 12주 결과 시 시험군2에서 유효성이 확인되지 않았으나, 24주 결과 시 시험군에서 감소가 확인됨. 연장기 대조군에서 감소경향을 보였으나, 용량에 따른 경향은 확인되지 않음. (12주) 시험군1 [redacted] 시험군2 [redacted] 대조군 [redacted] * 군간 변화량 평균 차이 : 시험군1 [redacted] 시험군2 [redacted] (24주) 시험군1 [redacted] 시험군2 [redacted] 대조군 [redacted] * 군간 변화량 평균 차이 : 시험군1 [redacted] 시험군2 [redacted] (38주 및 52주 생략) • HOMA-β 24주까지의 결과 상 유효성이 확인되지 않았으며, 연장기에 시험군에서 통계적으로 유의한 증가가 확인되었으나 대조군에서 유효성이 확인되지 않음 • QUICKI 모든 시점에서 시험군의 통계적 유효성이 확인되었고, 연장기 대조군에서도 시험군과 동일한 유효성이 확인됨. (24주) 시험군1 [redacted] 시험군2 [redacted] 대조군 [redacted] * 군간 변화량 평균 차이 : 시험군1 [redacted] 시험군2 [redacted] (38주 및 52주 생략) - 임상시험의약품 투여 후 12주, 24주, 38주, 52주 시점의 HbA1c<7.0% 또는 <6.5% 대상자 비율 • HbA1c<7.0% 시험대상자 비율 12주 및 24주 결과 시 시험군2에서 통계적 유의성이 확인됨. 연장기 대조군에서 증가경향을 확인함 (12주) 시험군1 [redacted] 시험군2 [redacted] 대조군 [redacted] * 군간 차이 : 시험군1 [redacted] (24주) 시험군1 [redacted] 시험군2 [redacted] 대조군 [redacted] * 군간 차이 : 시험군1 [redacted] (38주 생략) (52주) 시험군1 [redacted] 시험군2 [redacted] 대조군1 [redacted] 대조군2 [redacted] • HbA1c<6.5% 시험대상자 비율 12주 및 24주 결과 시 통계적 유의성이 확인되지 않음. 연장기 대조군에서 증가경향을 확인함. (12주) 시험군1 [redacted] 시험군2 [redacted] 대조군 [redacted] * 군간 차이 : 시험군1 [redacted] 시험군2 [redacted] 시험군1 [redacted]

							시험군2 [redacted] 대조군 [redacted] * 군간 차이 : 시험군1 [redacted] (38주 생략) (52주) 시험군1 [redacted] 시험군2 [redacted] 대조군1 [redacted] 대조군2 [redacted] - 베이스라인 대비 12주, 24주, 38주, 52주 시점의 혈중 지질 프로파일(TG, TC, LDL-C, HDL-C, non-HDL-C, Apo A1, Apo B, Apo B/ApoA1 ratio) 변화량 : 지질 관련 평가지표 상 통계적으로 유의한 영향은 관찰되지 않음 • TG 12주 및 24주 결과 시 통계적 유의성이 확인되지 않음. 연장기에서 경향성이 확인되지 않음. • TC 12주 결과 시 시험군 2에서 통계적 유의성이 있었으나, 24주 결과 시 통계적 유의성이 확인되지 않음. 연장기에서 경향성 및 유의성이 확인되지 않음. • LDL-C 12주 결과 시 시험군 2에서 통계적 유의성이 있었으나, 24주 결과 시 통계적 유의성이 확인되지 않음. 연장기에서 경향성 및 유의성이 확인되지 않음. • HDL-C 12주 결과 시 시험군 1, 2, 24주 결과 시 시험군2에서만 통계적 유의성이 확인됨. 연장기에 모든 군에서 증가 경향성은 확인됨. • non-HDL-C 12주 및 24주 결과 시 통계적 유의성이 확인되지 않음. 연장기에서 경향성이 확인되지 않음. • Apo A1 12주 결과 시 시험군 1에서 통계적 유의성이 있었으나, 24주 결과 시 통계적 유의성이 확인되지 않음. 연장기에서 증가 경향성은 확인됨. • Apo B 12주 결과 시 시험군 2에서 통계적 유의성이 있었으나, 24주 결과 시 통계적 유의성이 확인되지 않음. 연장기에서 경향성 및 유의성이 확인되지 않음. • Apo B/Apo A1 ratio 24주 결과 시 시험군 1에서 통계적 유의성이 있었으나, 이외 시점 및 군에서 통계적 유의성이 확인되지 않음. 연장기에서 경향성 및 유의성이 확인되지 않음. - **베이스라인 대비 12주, 24주, 38주, 52주 시점의 체중변화량** 12주 및 24주 결과 시 통계적 유의한 감소가 확인됨. 연장기에서 모든 군에서 감소 경향성이 확인됨. - 베이스라인 대비 12주, 24주, 38주, 52주 시점의 eGFR, ACR 변화량 • eGFR 24주 결과 시 시험군 2에서 통계적으로 유의한 감소가 있었으나, 이외 시점 및 군에서 통계적 유의성이 확인되지 않음. 연장기에서 감소 경향성이 확인됨. • ACR 12주 및 24주 결과 시 통계적 유의성이 확인되지 않음. 연장기에서 경향성이 확인되지 않음. - **임상시험의약품 투여 후 12주, 24주, 38주, 52주 시점까지 구제약물 투여 대상자 비율**

							12주 시점에서 대조군 1명(1.32%), 24주 시점에서 대조군 4명(5.26%) 외 38주 및 52주에서는 대상자가 없었음 [안전성 평가] 이상사례, 저혈당 발생 비율, 실험실 검사, 활력징후, 신체검사, 심전도 검사, 병용약물/요법 (치료기) - 이상사례, 약물이상반응 및 중대한 이상사례는 군간 통계적 차이가 없었으며, 중대한 약물이상반응은 발생하지 않음 * 치료기 중 약물이상반응 : 시험군1 8명(10.39%, 8건), 시험군2 3명(3.95%, 3건), 대조군 6명(7.79%, 6건) - 치료기 중 가장 많이 발생한 약물이상반응은 소화불량, 고혈당증, (각 3건), 생식기소양증, 질감염, 체중 감소 각 2건이었음. - 투여 중단을 야기한 이상반응은 2명(시험군1 1명(1건, 1.30%), 대조군 1명(1건, 1.30%)) 보고되었으며, 질감염과 조절되지 않는 당뇨병이었음. (연장기) - 이상사례는 시험군1 5명(7.94%, 6건), 시험군2 14명(22.58%, 20건), 대조군1 3명(10.34%, 3건), 대조군2 5명(16.67%, 6건)이었고, 약물이상반응은 대조군2에서 1명(3.33%, 1건) 발생함. 중대한 이상사례는 시험군1 1명(1.59%, 1건), 시험군2 2명(3.23%, 2건) 발생하였고, 중대한 약물이상반응은 발생하지 않음. - 약물이상반응은 외음질 건조 1건이었음. - 실험실검사 및 심전도, 신체검사 등에서 임상적으로 유의한 차이는 확인되지 않음

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- [DW1026-301] Metformin과 Sitagliptin 병용요법으로 혈당조절이 불충분한 제2형 당뇨병환자를 대상으로 Metformin과 DW1026C1 또는 DW1026C2 투여 후 유효성 및 안전성을비교평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 다기관, 위약대조 제3상 임상시험
- 시험목적 : Metformin과 Sitagliptin 병용요법으로 혈당조절이 불충분한 제2형 당뇨병환자를 대상으로 24주간 Metformin 및 Sitagliptin 병용투여 대비 Metformin 및 용량별Sitagliptin/Empagliflozin FDC 투여 후 유효성 및 안전성을 비교평가하고, 52주까지 연장기를 통해 장기적인 유효성 및 안전성을 평가
- 시험설계 : 무작위배정, 이중눈가림, 다기관, 위약 대조, 평행, 확증, 제3상 임상시험
- 유효성평가결과
  - 메트포르민(≥1000mg)과 시타글립틴 100mg으로 혈당이 적절하게 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 엠파글리플로진 10mg 또는 25mg을 병용투여하는 24주간의 치료기 및 28주간의 연장기로 설정된 임상 3상임
  - 주분석(치료기) FAS 226명, PPS 193명, 연장기 FAS 183명, PPS 160명을 대상으로 하며, 1차 유효성 평가변수인 24주 시점의 HbA1c 변화량에 대한 분석 결과, 시험군 1(엠파글리플로진 10mg) 및 시험군 2(엠파글리플로진 25mg)에서 대조군 대비 통계적으로 유의하게 감소하여 우월성을 입증함(시험군 1 군간차이: -0.54±0.12%[95% CI: -0.78, -0.29], p<0.0001, 시험군 II 군간차이: -0.61±0.12%[95% CI: -0.85, -0.36], p<0.0001)
  - 2차 유효성평가변수인 기저치 대비 12주, 38주, 52주 시점의 HbA1c 변화량에서도 12주 시점에서 시험군 1 및 시험군 2에서 대조군 대비 통계적으로 유의하게 감소함(시험군1 -0.50±0.10%[95% CI:

-0.69, -0.31] p<0.0001, 시험군2 -0.60±0.10%[95% CI: -0.79, -0.40] p<0.0001). 이외, 38주 및 52주에서도 시험군의 장기적인 HbA1c 감소 효과가 확인되었고, 연장기 대조군에서도 치료기 시험군과 유사한 감소 경향이 통계적으로 유효하게 확인되었음. 기저치 대비 12주, 24주, 38주, 52주 FPG 변화량에서도 시험군 1 및 시험군 2에서 대조군 대비 통계적으로 유의하게 감소하였고 연장기 대조군에서도 치료기 시험군과 유사한 감소 경향이 통계적으로 유효하게 확인되었음.

- 12주, 24주, 38주, 52주 시점의 HbA1c 6.5% 미만인 대상자 비율 및 7% 미만인 대상자 비율에 대해, 7% 미만 대상자 비율은 24주 시점까지 시험군 1,2에서 대조군보다 높은 도달율을 보였으나, 시험군2에서만 통계적으로 유의한 도달율을 보였고, 6.5% 미만 대상자 비율에서 유의성을 확인할 수 없었음. 연장기(38주, 52주)에서는 모든 군에서 유사한 도달율을 나타냄.
- 혈중 지질 프로파일에 대해서는 모든 시기에서 일관된 경향성을 확인할 수 있는 평가변수는 없었으며, 체중 및 구제약물 투여 대상자에서 유효성을 확인할 수 있었으나 eGFR, ACR에 대해 일관된 경향성을 확인할 수 없었음.
- 모든 결과에서 FAS 및 PPS의 결과가 유사한 경향을 보였으며, 메트포르민(≥1000mg)과 시타글립틴 100mg 병용요법으로 혈당이 적절하게 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자에서 엠파글리플로진 10mg 및 25mg의 추가 병용은 1차 유효성 평가변수인 혈당의 조절에는 유효한 것으로 판단됨.
- 배경요법의 메트포르민 용량 및 연령, 당뇨병 유병기간 등 유효성에 영향을 미칠 수 있는 요인 별 유효성 하위분석을 수행하였으며 성별 및 BMI에서는 인자에 의한 차이를 확인할 수 없었으나, 고혈압 및 이상지질혈증, HbA1c 기저치에 대한 하위분석에서 동반질환이 있거나, 기저치가 높은 경우 더 큰 혈당 감소 유효성이 확인됨. 해당 영향은 문헌 등을 통해 알려진 영향으로 대조군 대비 유효성이 확인되었으므로 인정가능할 것으로 판단됨. 단, 고혈압 및 이상지질혈증 유무에 따른 시험군에서 대조군 대비 유효성이 확보되지 않음에 따라 동반질환에 따라 모니터링이 필요함을 허가사항에 반영 필요.

• 안전성평가결과

- 주연구 기간 중 이상사례 발현율은 22.61%(52/230명, 75건)으로, 시험군1 19.48%(15/77명, 19건), 시험군2 23.68%(18/76명, 27건), 대조군 24.68%(19/77명, 29건)이었으며, 연장기 기간 중 이상사례 발현율은 14.67%(27/184명, 35건)으로, 시험군1 7.94%(5/63명, 6건), 시험군2 22.58%(14/62명, 20건), 연장기대조군1 10.34%(3/29명, 3건), 연장기대조군2 16.67%(5/30명, 6건)이었음.
- 이상반응별로는 주연구 기간 동안 Dyspepsia(소화불량), COVID-19 각 4명(1.74%, 4건), Nasopharyngitis(비인두염), Dizziness(어지러움), Concomitant disease aggravated(동반질환악화)가 각 3명(1.30%, 3건) 수준이었고 이외 1~2건으로 보고됨.
- 주연구 기간 중 약물이상반응 발현율은 시험군1 10.39%(8/77명, 8건), 시험군2 3.95% (3/76명, 3건), 대조군 7.79%(6/77명, 6건)였으며, 연장기 기간 중 약물이상반응 발현율은 연장기대조군2에서 3.33%(1/30명, 1건)이었음. 약물이상반응별로는 Dyspepsia(소화불량), Hyperglycaemia(고혈당증, 대조군 한정 발생)가 3명(1.30%, 3건)이었고, Pruritus genital(생식기소양증), Vaginal infection(질감염), Weight decreased(체중감소, 시험군 한정)이 각 2명(0.87%, 2건)으로 이외 각 1건이었음.
  * 치료기 및 연장기 투여군에서 발생한 약물이상반응은 주성분 단일제의 허가사항 중 이상반응으로 기보고된 것으로, 새롭게 발생한 이상반응은 없었음.
- 중대한 약물이상반응은 주연구(치료기) 및 연장기에서 발생하지 않았으며, 주연구(치료기) 동안 발생한 이상사례(p=0.7158) 및 약물이상반응(p=0.3094), 중대한 이상사례(p=0.4530)에 대한 군간 발생율의 통계적으로 유의한 차이는 확인되지 않음.
- 투여 중지를 초래한 약물이상반응은 주연구(치료기) 시험군1 1건 Vaginal infection(질감염)이었으며 대조군 1건 Diabetes mellitus inadequate control(적절히 조절되지 않는 당뇨병)이었고, 연장기 연장기대조군2 1건 Vulvovaginal dryness(외음질건조)이었음.

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 메트포르민(≥1000mg)과 시타글립틴 100mg 병용요법으로 혈당이 적절하게 조절되지 않는 제2형 당뇨병환자(HblAc 7 ~ 10.5%) 230명에게 엠파글리플로진 10mg, 25mg 또는 위약을 24주간 1일 1회 추가 병용투여하는 임상시험(엠파글리플로진/시타글립틴 복합제 사용)에서 1차 유효성 평가 변수인 기저치 대비 24주 시점의 베이스라인 대비 HbA1c 변화량은 시험군I(엠파글리플로진 10mg)에서 -0.74%, 시험군II(엠파글리플로진 25mg)에서 -0.83%, 대조군인 위약군에서 -0.32%로 위약군 대비 우월성을 입증하였음(군간차이: 시험군I/대조군 -0.54±0.12%, 시험군II/대조군 -0.61±0.12% p<0.0001). 52주간 투여하는 연장기 분석에서도 HbA1c 변화량 및 FPG 변화량의 감소 경향이 52주까지 유지되었음.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 주연구 상 안전성 및 내약성은 양호하였고 관찰된 주요 약물이상반응은 Dyspepsia(소화불량), Pruritus genital(생식기소양증), Vaginal infection(질감염), Weight decreased(체중감소) 등으로 단일제에 대해 알려진 안전성 프로파일과 비교하여 유사하였음. 중대한 약물이상반응은 주연구(치료기) 및 연장기에서 발생하지 않았으며, 주연구(치료기) 동안 발생한 이상사례(p=0.7158) 및 약물이상반응(p=0.3094), 중대한 이상사례(p=0.4530)에 대한 군간 발생율의 통계적으로 유의한 차이는 확인되지 않음.
- 연장기 및 전체 기간(0-52주) 투여 군에서 발생한 이상반응은 주연구기간과 유사하였음.

6.6. 가교자료

- 해당 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- (임상 3상) 메트포르민과 시타글립틴에 대한 엠파글리플로진 추가 병용요법의 유효성 및 안전성을 확인하기 위한 시험(24주+ 28주 연장)으로 메트포르민(≧1000 mg) 및 시타글립틴(100 mg)으로 혈당이 적절하게 조절되지 않는 성인 제2형 당뇨환자를 대상으로 엠파글리플로진 10 mg 혹은 25mg을 병용 투여 시 위약과 비교하여 24주 투여 후 HbA1c 감소의 우월성이 인정됨. 연장시험 결과 HbA1c 감소 효과가 52주까지 유지되었고, 전체 임상기간 동안 내약성 및 안전성은 양호하였으며, 단일제 안전성 프로파일과 유사하였음.
- (임상 1상) 엠파글리플로진/시타글립틴 2제 복합제로서 25/100 mg은 시판중인 단일제(시타글립틴, 엠파글리플로진) 병용투여와 임상1상을 통해 생물학적 동등성을 입증하였고, 이후 소형화 제제연구를 진행하여 소형과 전과 후에 대한 임상1상을 통해 생물학적 동등성을 입증하였음.
  * 엠파글리플로진/시타글립틴 2제 복합제로서 10/100 mg은 제제개선 후의 품목허가 신청 제제로서 고용량인 25/100 mg과 비교용출시험을 실시하여 동등성을 입증하였음
- 엠파글리플로진과 시타글립틴의 고정용량 2제 복합제로서 고함량 제제가 시판중인 개별 단일제 병용투여와 생물학적 동등성을 입증하였고, 저함량 제제는 고함량 제제와의 비교용출자료 제출을 통해 등등성을 입증하였으므로 병용의 대체 용법이 인정됨.

- 신청 허가사항

	신청사항	시정사항	시정근거
효능효과	이 약은 엠파글리플로진, 시타글립틴의 병용투여가 적합한 제2형 당뇨병 환자의 혈당 조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.	이 약은 엠파글리플로진과 시타글립틴의 병용투여가 적합한 성인 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.	당뇨병용제 효능효과 기재방식 개선안에 따라 시정

용법용량	이 약의 권장되는 시작용량은 1일 1회 엠파글리플로진 10mg/시타글립틴 100mg이다. 엠파글리플로진 10mg/시타글립틴100mg에 내약성이 있으면서 추가적인 혈당조절이 필요한 경우, 이 약 용량을 1일 1회 엠파글리플로진25/시타글립틴100mg으로 증량할 수 있다. 엠파글리플로진과 시타글립틴 병용요법에서 이 약으로 전환하는 환자는 기존 복용량으로 투여한다. 설포닐우레아 또는 인슐린과 병용투여 시에는 설포닐우레아 또는 인슐린 유발 저혈당발생의 위험을 감소시키기 위해 설포닐우레아 또는 인슐린의 감소를 고려할 수 있다. 특수 집단 신장애환자 이 약의 유효성 및 안전성은 신기능에 따라 다르며, 이 약 투여 전 및 투여 후 주기적으로 신장기능을 평가하는 것이 권장된다. - 추정 사구체 여과율[estimated glomerular filtration rate(eGFR)]이 45 mL/min/1.73m2 이상인 경우 용량 조절은 필요하지 않다. - 추정 사구체 여과율(eGFR)이 45 mL/min/1.73 m2 미만인 경우에는 이 약을 투여하지 않는다. 간장애환자 경증 또는 중등도의 간장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 중증의 간장애 환자에 대하여 이 약의 사용은 권장되지 않는다. 고령자 연령에 따른 용량조절은 필요하지 않다. 75세 이상의 환자는 신장 기능과 체액량 감소 위험을 고려해야 한다.	이 약의 권장되는 시작용량은 1일 1회 엠파글리플로진 10 mg/시타글립틴 100 mg이다. 엠파글리플로진 10 mg/시타글립틴 100 mg에 내약성이 있으면서 추가적인 혈당조절이 필요한 경우, 이 약 용량을 1일 1회 엠파글리플로진 25 mg/시타글립틴 100 mg으로 증량할 수 있다. 엠파글리플로진과 시타글립틴 병용요법에서 이 약으로 전환하는 환자는 기존 복용량으로 투여한다. 이 약은 식사와 관계없이 투여할 수 있다. 정제는 통째로 삼켜서 복용한다. 이 약의 복용을 잊었을 때에는 생각나는 즉시 복용한다. 하루에 두 배의 용량을 복용하지 않는다. 특수 집단 신장애환자 이 약의 유효성 및 안전성이 신기능에 따라 다르므로, 이 약 투여 전 및 투여 후 주기적으로 신장기능을 평가가하는 것이 권장된다. 경증의 신장애 환자[크레아티닌 청소율(CrCl) ≥ 60 mL/min 또는 추정 사구체 여과율(eGFR) ≥ 60 mL/min/1.73 m2]에서는 이 약의 용량조절은 필요하지 않다. 크레아티닌 청소율(CrCl)이 45 ml/min 미만 또는 추정사구체여과율(eGFR) 45 ml/min/1.73m2 미만인 경우에는 이 약을 투여하지 않는다. 간장애환자 경증 또는 중등도의 간장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 중증의 간장애 환자에 대하여 이 약의 사용은 권장되지 않는다.	허가되지 않은 병용투여 사항을 삭제하고, 복용을 위한 주의사항을 추가함. 타 엠파글리플로진 복합제 허가사항 등과 유사하게 문구를 수정함 고령자를 위한 투여항으로 이동

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당 없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 자누비아정 25mg, 50mg, 100mg(시타글립틴, 한국엠에스디(주)) 및 자디앙정 10mg, 25mg(엠파글리플로진, 한국베링거인겔하임(주))과의 비교자료 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	대원제약(주)	**허가일**	
제품명	엠파시타정25/100밀리그램(엠파글리플로진, 시타글립틴) 10/100밀리그램(엠파글리플로진, 시타글립틴)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	Ver. 2.0(2025.05.09)
주성분 및 함량	(25/100mg) 1정(299.7mg) 중 엠파글리플로진25mg, 시타글립틴인산염수화물 128.5mg (10/100mg) 1정(270.4mg) 중 엠파글리플로진10mg, 시타글립틴인산염수화물 128.5mg		
효능·효과	이 약은 엠파글리플로진과 시타글립틴의 병용투여가 적합한 성인 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 중점검토	위해성 완화 조치방법*	의약품 감시 계획
1. 중요한 규명된 위해성		
·생식기감염	·첨부문서(안)	.일반적인 약물감시 .시판 후 조사(사용성적조사)
2. 중요한 잠재적 위해성		
·요로의 악성 신생물; 신장암, 방광암	·첨부문서(안)	.일반적인 약물감시 .시판 후 조사(사용성적조사)
·췌장암	·첨부문서(안)	.일반적인 약물감시 .시판 후 조사(사용성적조사)
3. 중요한 부족정보		
·임신 및 수유 중 노출	·첨부문서(안)	.일반적인 약물감시 .시판 후 조사(사용성적조사)

* 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치(해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)